FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

487

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Régis CLAVEL

Né à Sorgues (Vaucluse), le 26 mai 1905
Externe des Hôpitaux de Paris
Élève de l'École du Service de Santé Militaire

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS PAR LES SELS DE BISMUTH

Les Bismuths lipo-solubles

Président : M. CARNOT, *professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Régis CLAVEL

Né à Sorgues (Vaucluse), le 26 mai 1905
Externe des Hôpitaux de Paris
Élève de l'École du Service de Santé Militaire

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

PAR LES SELS DE BISMUTH

Les Bismuths lipo-solubles

Président : M. CARNOT, *professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1928

LE DOYEN. . . M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI . . .	Pathologie medicale.
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN. .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN. .	Pathologie médicale
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ. . . .	Pathologie chirurgicale
BRULÉ. . . .	Pathologie médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale
CHABROL . .	Pathologie médicale.
CHIRAY . . .	Pathologie médicale.
CLERC. . . .	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON. . .	Physique.
DONZELOT . .	Pathologie médicale.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ÉCALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER .	Pathologie médicale.
GARNIER . .	Pathologie expériment[le]
GATELLIER .	Pathologie chirurgicale.
GIROUD . . .	Histologie.
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE .	Anatomie.
HUTINEL. . .	Pathologie médicale.

MM.	
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX. . .	Anatomie pathologique.
LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU. . .	Pathologie chirurgicale
MERCIER (F.)	Pharmacologie.
METZGER . .	Obstétrique.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale.
MULON. . . .	Histologie.
OBERLING. .	Anatomie pathologique.
OLIVIER.....	Anatomie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
QUÉNU. . . .	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils. .	Physiologie.
SÉZARY . . .	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique
VELTER. . . .	Ophtalmologie.
VERNE. . . .	Histologie.

III.—AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
BUSQUET.	Pharmacologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE. .	Parasitologie.

MM.	
RETTERER. .	Histologie.
ZIMMERN. . .	Physique.
N.	Pathologie médical

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ALGLAVE . .	Clinique chirurgicale.
AUVRAY. .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER. .	Clinique obstétricale.

MM.	
LERI	Clinique médicale.
MOCQUOT . .	Clinique chirurgical
PROUST . . .	Clinique chirurgicale
SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	Charge du cours de chirurgie orthopédi chez l'adulte pour les accidentés du tra les mutilés de guerre et les infirmes adu
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, én dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propr leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Qui n'ont cessé de me témoigner leur affection et leur dévouement, je dédie ce travail en témoignage de reconnaissance.

A MA SŒUR

Affectueusement.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de médecine de Paris

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur LEVADITI

de l'Institut Pasteur

ET

A Monsieur le Docteur FOURNIER

Médecin de l'Hôpital Cochin

Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de notre gratitude pour l'aide très précieuse qu'ils nous ont apportée comme pour les conseils qu'ils nous ont donnés.

MEIS ET AMICIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1923-1924 Monsieur le Professeur WIDAL
— Monsieur le Professeur DUVAL
1924-1925 Monsieur le Professeur SICARD
— Monsieur le Professeur GUILLAIN (fonctions d'externe 1925-1926)

Externat

1926-1927 Monsieur le Professeur Agrégé CHEVASSU
Monsieur le Docteur MONTHUS
1927-1928 Monsieur le Docteur GIRODE
1928 Monsieur le Docteur FOURNIER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

PAR LES SELS DE BISMUTH

Les Bismuths lipo-solubles

HISTORIQUE

Si Balzer eut le premier l'intuition du pouvoir antisyphilitique du bismuth — (les accidents qu'il observa chez trois chiens à la suite d'injections par trop massives le détournèrent de l'étude de ce corps) — il faut arriver à Sauton et Robert (1916) pour voir utiliser avec succès le bismuth dans les affections spirochétiennes et en particulier contre le Spirochoeta Gallinarum. Ces auteurs purent en effet constater que des poules, traitées préventivement par un sel bismuthique, par voie intramusculaire, résistent à l'infection due à ce spirochète. L'action curatrice de ce même sel leur donna des résultats assez encourageants pour que l'on pût dès lors classer le bismuth dans la nomenclature des corps à propriétés antispirillaires.

Plus tard, en 1921, Sazerac et Levaditi reprirent

ces recherches mais en les orientant vers la lutte contre la syphilis. Le sel utilisé fut le même que celui employé par Sauton et Robert : le tartro bismuthate de soude et de potasse en solution aqueuse et alcaline, stérilisée.

Essayé ensuite à l'état de suspension dans l'huile d'olive, ce corps fit preuve d'une action tréponémicide aussi sûre et aussi rapide. En outre il est parfaitement supporté par l'organisme du lapin à la dose de 0 gr. 40 par kilo, soit le double de la dose mortelle, en solution aqueuse (1).

Et dès lors, appliqué à la thérapeutique de la syphilis humaine, ce composé, parfaitement toléré, *surtout en suspension huileuse*, se montra extrêmement actif. L. Fournier et Guénot à l'Hôpital Cochin purent en régler la posologie, en étudier le mécanisme d'action et l'élimination.

Si ce corps était d'action plus lente que l'arsenic, il était beaucoup plus puissant que le mercure. Enfin la stabilité de ce sel, comme celle des autres préparations bismuthiques est un gros avantage car elle permet la préparation d'un corps toujours identique à lui-même et sur l'activité thérapeutique duquel on peut toujours compter.

Plus tard (1922) le bismuth lui-même, soit à l'état de division extrême, soit à l'état colloïdal, par voie intraveineuse, ou à l'état d'amalgame par voie intramusculaire, donna d'excellents résultats. On

1. Sazerac et Levaditi, *Ann. Pasteur*, t. 36, p. 1.

usa encore de composés anorganiques (sous-nitrate, oxyde, etc.), organiques (tartrobismuthates, salicylate, citrate, etc...), de combinaisons avec l'iode et des alcaloïdes (iodobismuthates), et tous ces corps se montrèrent doués de propriétés antisyphilitiques extrêmement énergiques.

De ces préparations les unes se montraient hydrosolubles et furent employées comme telles ou en suspension huileuse, les autres, insolubles, furent utilisées en suspension soit dans du sérum glucosé, soit dans l'huile.

Et l'on put ainsi établir le bilan de leurs avantages et de leurs défauts.

Si le dosage du bismuth injecté ne peut être rigoureusement exact, si leur résorption est irrégulière, leur action est cependant longtemps persistante, et si leur teneur métallique est faible cette action sera insuffisante et passagère, au moins pour certains d'entre eux.

A l'actif des préparations hydrosolubles, il faut mettre leur action immédiate, mais elle a pour défaut d'être passagère et liée à une élimination trop rapide qui est la cause de rechutes. Enfin des ennuis de tous ordres sont fréquents avec cette médication. Douleurs au point d'injection et névralgies dans le domaine du trijumeau et du facial, phénomènes de choc, ce qui doit faire rejeter leur emploi, malgré les intéressantes propriétés de certains (solubyl).

Jusqu'en 1924, c'est donc à l'état de bi-métal, de

sels insolubles en suspension huileuse ou glycosée, ou de dérivés solubles, que le bismuth fut utilisé.

Dès 1924, L. Fournier pouvait utiliser entre autres un composé bismuthique lipo-soluble :

$$\text{l'iodobismuthate de tricétilamine, } N\text{-}\begin{matrix} C^{16}H^{33} \\ | \\ C^{16}H^{33} \\ | \\ C^{16}H^{33} \end{matrix} HI\ Bi\ I^3 \text{ (14,8 \% de Bi)}$$

préparé par M. Girard au laboratoire de M. Fourneau, composé qui se montra d'une action extrêmement profonde et persistante et qui donna entre ses mains des résultats absolument remarquables.

Son emploi ne fut pas poursuivi, malgré les résultats obtenus, car il n'était pas sans inconvénients. Ce composé en effet donnait naissance à des indurations profondes et douloureuses des masses musculaires, ce qui ne pouvait être compatible avec les exigences d'un traitement ambulatoire.

En 1925 Mulzer publie les résultats obtenus par l'emploi de l'Embial (naphténate acide, puis campho-carbonate de Bi) contenant selon les échantillons de 0,5 à 14 % de Bi.

Chez l'animal la résorption de 1 cc. de produit concentré à 1 % environ de Bi se produit en 14 jours.

A la concentration de 14 p. 100 il se forme un dépôt bismuthique lent à disparaître. La dose toxique pour le lapin est de 0 gr. 407 par kgr. Sur l'homme, l'emploi d'embial à 10 p. 100 Bi à la dose de 10 à

20 milligrammes par kgr. fait disparaître les tréponèmes en 3 jours. L'emploi de cette préparation permet d'obtenir des résultats cliniques remarquables.

Plaut constate les avantages des dérivés lipo-solubles de Bi : résorption rapide du métal, dosages précis. L'auteur conclut en outre, que la résorption est fonction de la teneur en bismuth du produit.

Heuck voit l'embial agir sur le tréponème et les lésions d'une façon parfaite et obtient des effets persistants, sans avoir d'accidents sérieux et sans lui associer les arsenicaux.

Enfin Hugo Müller et Kohlenberger ont utilisé le Spirobismol, iodure de quinine et de Bi, associé à la lécithine et dissout dans l'huile.

La teneur de Bi de ce composé est de 0,03 par cc³.

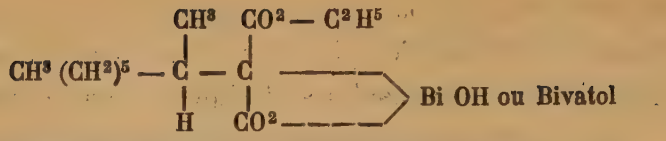
Ce produit est parfaitement supporté, ne donne lieu à aucune réaction locale enfin le dosage est facile et l'action curative intense.

D'une façon générale les résultats obtenus par ces auteurs sont extrêmement encourageants. Tout au moins dès que pour l'embial ont eut substitué au naphténate acide de Bi du campho-carbonate.

En France, si L. Fournier a utilisé dès 1924 un iodobismuthate de tricétilamine dont l'emploi n'était pas sans quelques inconvénients, il a dans ces dernières années usé des produits suivants :

α méthyl hydrocinnamate basique de Bi (0,04 Bi par cc³) ou Biazan.

α carboxéthyl-β méthylnonoate basique de Bi (0,05 Bi par cc³)



et un campho-carbonate (Cardyl 0,05 Bi par cc³)

$(C^{10}\,H^{15}\,O\,—CO^2)^3\,Bi$

L'étude expérimentale de ces composés, comme leur application à la thérapeutique antisyphilitique ont été conduites parallèlement d'une part à l'Institut Pasteur par M. Levaditi et ses collaborateurs M. V. Sanchio Bayarri, Mlles Schoen et Manin, d'autre part à l'hôpital Cochin par MM. L. Fournier, Guénot et Schwartz.

EXPÉRIMENTATION DES BISMUTHS LIPO-SOLUBLES (1).

L'étude expérimentale de ces composés portant sur :

leur toxicité ;

leur action thérapeutique ;

leur mode de résorption, leur élimination et sur leur mécanisme d'action

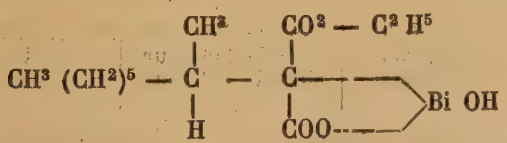
a été poursuivie par M. C. Levaditi, M. V. Sanchis Bayarri, Mlle Schoen et Mlle Manin au cours de travaux auxquels nous avons pu prendre part.

Toxicité

Ces auteurs ont étudié le campho-carbonate de Bi.

$(C^{10}H^{15}O.CO^2)^3Bi$ (0,05 Bi par cc^3).

et le α carboxéthyl, β méthyl, nonoate basique de Bi.



1. Cette étude est un résumé du travail de M. Levaditi, M. Sanchis Bayarri, Mlles Schoen et Manin qui paraîtra dans les *Annales de l'Institut Pasteur* de décembre 1928.

Les lapins en expérimentation ont reçu dans la masse des muscles du rable des quantités variables de bismuths lipo-solubles en rapport avec leur poids. Les animaux sont pesés tous les 2 jours. En cas de mort, le rein est soumis à l'examen histologique. Le potentiel bismuthique des organes a été déterminé, en particulier celui du rein.

Tableau I

Lapin	Quantité de Bi par kgr.	Sort de l'animal	Variations de poids		Rein
			Avant l'injection	A la fin de l'expérience	
358A	0 gr. 1	Mort le 7e jour	2.200 gr.	1.550 gr.	Néphrite
364	0 gr. 066	Mort le 4e jour	2.000 gr.	1.700 gr.	néphrite
437A	0 gr. 033	Survit. Sacrifié le 26e jour	1.950 gr.	2.000 gr.	normal
113B	0 gr. 033	Survit. Sacrifié le 17e jour	2.750 gr.	2.350 gr.	normal
431A	0 gr. 165	Survit. Sacrifié le 26e jour	2.200 gr.	2.300 gr.	normal
129B	0 gr. 0033	Survit	1.950 gr.	1.800 gr.	normal

produit employé α carboxéthyl, β méthyl-nonoate basique de Bi.

Tableau II

Campho-carbonate de Bi 0 gr. 033 Bi/kgr.

Lapin	Bi par kilogramme	Etat des reins	Sort de l'animal
22B	0 gr. 033	Mort le 7e jour	Début de néphrite
23B	0 gr. 033	Mort le 11e jour	Id.
21B	0 gr. 033	Mort le 12e jour	Id.

La dose de Bi tolérée est donc pour le α carboxéthyl, β méthyl, nonoate basique de 0 g. 033 par kilog à peu de chose près.

Le campho carbonate se montre plus nocif puisque les 3 animaux utilisés sont morts du 7e au 12e jour. Néanmoins la dose tolérée est très proche de cette dose toxique puisque nous avons pu faire supporter sans troubles apparents les doses de 0 gr.025 de Bi à des lapins. Il semble bien comme on pourra le vérifier plus loin que c'est à sa résorption plus rapide que ce composé doit ses effets toxiques, à des doses auxquelles le α carboxéthyl est parfaitement toléré.

L'étude de la tolérance du α hydrocinnamate de Bi a été conduite par M. Schwartz à l'hôpital Cochin et cet auteur arrive aux conclusions suivantes :

Un lapin d'un poids moyen de 3 kg. supporte merveilleusement bien la dose de 3 cc³ de cinnamate de Bi (0 g.12 de Bi métal) injecté en une seule fois dans le rable.

A la suite d'une injection on ne constate aucune réaction locale ou générale et le lapin ne subit aucune perte de poids.

On peut injecter dans les veines du lapin la dose de 1/2 cc³ sans qu'il s'ensuive une réaction quelconque.

On a pu faire des injections répétées intramusculaires comme intraveineuses sans observer la moindre réaction locale ni générale. A titre d'exemple :

Un lapin de 4 kg. supporte une première dose de 3 cc³ intramusculaire et tous les 5 jours, 4 autres doses de 1/2 cc³, ce qui représente en 20 jours une dose totale de 0 gr. 20 de Bi métal.

Un autre lapin de 4 kg. environ supporte très bien

une injection intraveineuse de 1/2 cc³ suivie de 4 autres injections intraveineuses de 1/4 de cc³ à 5 jours d'intervalle.

Ces faits rapprochent donc au point de vue tolérance par l'animal le α hydrocinnamate basique du α carboxéthyl, β méthyl, nonoate basique.

Action thérapeutique des bismuths lipo-solubles.

Les expériences ont porté sur l'infection par le Spirochoeta cuniculi et par le virus Truffi.

Comme on peut le constater pour l'étude clinique des Bi lipo-solubles, les expériences faites sur le lapin n'ont pu déterminer de différence bien nette du point de vue thérapeutique entre les composés utilisés.

Les injections sont faites dans les muscles du rable, chaque animal n'a reçu qu'une seule dose du produit mis en œuvre.

Spirochétose spontanée du lapin.

Dix lapins présentant des lésions préputiales ou vulvaires riches en spirochoeta cuniculi, ont reçu des doses de Bi lipo-solubles comprises entre 0gr.05 à 0 gr. 001 Bi par Kg.

Les résultats obtenus quant à la disparition des spirochètes, la cicatrisation des lésions et le potentiel bismuthique rénal à la mort de l'animal sont consignés dans le tableau suivant :

TABLEAU III

Action thérapeutique du Bi lipo-soluble dans la Spirochétose spontanée du lapin.

Lapin	Spirochètes	Dose de Bi par kilogr.	Date de la disparition des spirochètes	Guérison le	Potentiel métallique rénal	
					Date de l'examen	Quantité en microgr. pour 1 gr. de substance sèche
532A	+++	0 gr.05	2e jour	7e jour	—	—
21A	++++	0 gr.025	2e —	4e —	107e jours	9
618A	++	0 gr.02	5e —	5e —	57 —	12
949Z	++++	0 gr.0165	4e —	9e —	—	—
779A	++	0 gr.015	5e —	5e —	27 —	70
617A	+	0 gr.01	3e —	3e —	57 —	10
531A	+++	0 gr.005	4e —	4e —	19 —	70
117A	++++++	0 gr.0033	4e —	4e —	—	—
945Z	++++++	0 gr.0022	9e —	4e —	95 —	0
123A	++	0 gr.001	6e —	6e —	95 —	0

Le Bi a été administré sous forme de Campho-carbonate aux lapins 532A 618A-779A-617A et 531A. — Les lapins 21A-949Z-117A-945Z-123A ont reçu α carboxéthyl-β méthyl nonoate basique de Bi.

Ces expériences ont montré que l'action de 0 gr.0033 à 0 gr. 05 de Bi lipo-soluble par Kg., se traduit par la disparition en 5 jours au maximum des spirochètes. La guérison définitive a lieu au bout de 3 à 9 jours, selon les lésions.

Des doses moindres de Bi (0 gr. 0022 et 0 gr.001) provoquent cependant la destruction locale des spirochètes en 6 et 9 jours.

Syphilis expérimentale du lapin. (Virus Truffi).

Les lapins mis en expérience présentaient, en général, des syphilomes scrotaux volumineux contenant de nombreux tréponèmes.

Ils ont été soumis à l'action des Bilipo-solubles alors que leurs réactions sérologiques (Meinicke) étaient souvent très fortement positives.

Le traitement a consisté en une piqûre d'une quantité variable de Bi lipo-soluble soit sous forme de campho-carbonate, soit sous forme de α carboxéthyl β méthyl nonoate basique.

Voici les détails de quelques expériences :

Expérience 12. Lapin 672 A. — P. : 1850 gr. Porteur de deux volumineux syphilomes scrotaux ulcérés et couverts de croûtes. Nombreux tréponèmes mobiles. Reçoit 0 gr. 025 Bi/kilogr. sous forme de camphocarbonate le 16 janvier 1928. Le 18 janvier les lésions se ramollissent, mais contiennent encore des spirochètes mobiles. Le 4e jour, disparition des tréponèmes, aplatissement des syphilomes et détachement partiel des croûtes. Le 7e jour absence totale d'induration ; guérison le 12e jour. *L'animal meurt le 15e jour. Potentiel métallique rénal 120 μ gr. Bi* dans le muscle : 1.500 μ gr. par gramme.

Bi dans les organes.

Rate.....	1	par gramme de substance sèche.
Foie.....	26	
Appendice....	70	
Poumon.....	2	

Examen histologique du rein. — Légères lésions de néphrite épithéliale au niveau des tubes contournés. Vacuolisation des épithéliums, picnose de certains noyaux. Absence de cylindres.

Expérience 13. Lapin 338 A. — P. : 2.800 gr. Porteur de deux volumineux nodules scrotaux contenant de nombreux tréponèmes (+++). Reçoit 0,0165 Bi/kg sous forme de α carboxéthyl-β méthyl-nonoate basique, le 11 janvier 1928. Le 13 janvier disparition des tréponèmes. La lésion devient purulente le 5e jour, elle diminue progressivement par la suite et guérit presque complètement le 17e jour. *L'animal est sacrifié le 80e jour. Potentiel métallique rénal : 3 μ gr.-Bi* dans le muscle 34 μ gr. par gramme (Appendice 2 μ gr. par gr.). Etat normal du rein.

Expérience 18 Lapin 444 A. — P. : 2.500 gr. Porteur d'un syphilome scrotal moyennement développé et contenant de nombreux tréponèmes (+++). Reçoit 0 gr. 0066 Bi par kg. sous forme de α carboxéthyl-β méthyl-nonoate basique, le 11 janvier 1928. Le 13 janvier, même aspect de la lésion, mais les tréponèmes commencent à s'immobiliser. Le 5e jour, formation de croûtes et présence de très rares spirochètes à l'état de cadavres. Involution progressive de la lésion qui guérit vers le 9e jour. *L'animal est mort le 52e jour*. Potentiel métallique rénal 12 μ gr. Bi dans le muscle 8 μ gr. par gramme.

Bi dans les organes.

Rate.....	0	par gramme
Foie.....	6	
Appendice.....	2	

Etat normal du rein.

Expérience 20. Lapin 673 A. — P. : 1.850 gr. Porteur de deux gros syphilones scrotaux non ulcérés contenant de nombreux tréponèmes (+++). Reçoit 0 gr. 005 Bi par kilogr. sous forme de campho-carbonate de Bi le 16 janvier 1928. Le 18 janvier, même aspect des lésions, même état des spirochètes. Le 4e jour, les parasites s'immobilisent. Ils diminuent de nombre (+) le 7e jour. Les accidents guérissent vers le 9e jour. *L'animal est sacrifié le 75e jour. Potentiel métallique rénal* : 7 μ gr.-Bi dans le muscle : 6 μ gr. par gramme (Appendice 1 μ gr.). Les coupes du nodule résiduel (imprégnation à l'Ag.) ne montrent pas la moindre trace de spirochète. Etat normal du rein.

Expérience 22. Lapin 653 A. — P. : 2.700 gr. Porteur de deux nodules scrotaux moyens, contenant de nombreux tréponèmes (+++) Reçoit 0 gr. 0033 Bi par kilogr. sous forme de α carboxéthyl-β méthyl-nonoate basique de Bi, le 11 janvier 1928. Le 13 même état de la lésion qui renferme de nombreux spirochètes mobiles. Le 4e jour, les tréponèmes disparaissent, les accidents diminuent de volume. Guérison vers le 7e jour. *L'animal est sacrifié le 80e jour. Potentiel métallique rénal* : 4 μ gr.-Bi dans le muscle : 6 μ gr. par gramme (Appendice : 1 μ gr.). Etat normal du rein.

Expérience 24. Lapin 906 N.— Inoculé avec virus Truffi

le 25 juin 1927. Le 23 novembre, soit 150 jours après, ses syphilomes qui étaient fort volumineux, étaient réduits à l'état de nodules kystiques, ne contenant pas de tréponème. La réaction de Meinicke était très fortement positive le 107e jour. L'animal reçoit 0 gr. 0033 Bi par kilogr., sous forme de α carboxéthyl-β méthyl-nonoate basique de Bi, le 23 novembre 1927. La *réaction de Meinicke a commencé à fléchir 10 jours après l'administration du médicament, elle est devenue négative le 42e jour et s'est maintenue telle jusqu'au 54e jour quand l'animal fut sacrifié. Potentiel métallique rénal : zéro.*

Cette dernière expérience a été faite afin de pouvoir préciser l'action des composés lipo-solubles de Bi sur la réaction de Meinicke, chez des lapins ayant spontanément stérilisé leurs lésions.

Les résultats généraux des autres expériences rapportées se trouvent réunis dans le tableau IV.

Tableau IV

Lapin	Dose de Bi par kilogr.	Immobilisation ou disparition des tréponèmes	Amélioration ou guérison totale des accidents	Meinicke avant le traitement	Meinicke négative	Potentiel rénal : Date de l'examen	Potentiel rénal : Bi en µgr. par gr. de substance sèche
672A	0,025	4e jour	7e jour	++++++	0 15e jour	15	120
338A	0,0165	3e —	17e —	++++++	0 9e —	80	3
444A	0,0066	5e —	9e —	++++	0 9e —	52	12
673A	0,005	7e —	9e —	++++++	0 29e —	75	7
653A	0,0033	4e —	7e —	++++	0 34e —	80	4

Ainsi il suffit d'administrer au lapin des doses

minima de 0 gr. 0033 par kilogr. de poids vif, pour voir les tréponèmes disparaître en 6 jours maximum du syphilome scrotal (et exceptionnellement le 7e jour).

La dose de 0 gr. 0016 de Bi par kilog, n'agit que de façon passagère, puisque dans une expérience, la récidive des lésions comme des réactions sérologiques, eut lieu au 37e jour.

De plus la guérison des lésions est aussi rapide que si au lieu d'avoir usé de Bi lipo-soluble, on avait usé d'arsénobenzènes intra-veineux.

* * *

Enfin la réaction de Meinicke, souvent très positive avant le traitement, devint négative quelle que fut la dose de Bi lipo-soluble utilisée, et resta négative trois fois dès le 9e jour, deux fois dès le 10e et dans les autres expériences du 15e au 34e jour.

Comme on le voit, l'action de quantités extrêmement faibles de Bi lipo-solubles permet de juger de la valeur thérapeutique de ces composés. Ce sont des antisyphilitiques de tout premier ordre puisque il a suffi dans certaines expériences de 0 gr. 001 à 0 gr. 002 de Bi métal par kilog pour obtenir des résultats intéressants.

Action stérilisante.

Cette action se traduit par la persistance d'une réaction de Meinicke négative, par l'absence de toute récidive ultérieure, et par la non virulence des ganglions poplités. Il semble bien que la greffe à un animal neuf des ganglions d'un animal suspect, soit un excellent test pour dépister les animaux encore infectés, malgré l'administration du médicament antisyphilitique étudié. Cette épreuve permet donc de juger de l'action sur le système lymphatique d'un corps dont on a pu auparavant juger l'activité sur les lésions syphilitiques apparentes.

Quatre lapins porteurs de syphilomes scrotaux volumineux ont été traités par 0 gr. 033 à 0 gr.0165 Bi par kilog. sous forme de α carboxétyl β méthyl nonoate basique.

Les ganglions poplités ont été excisés les 45e,51e, 62e, et 155e jours après l'administration du médicament, le Meinicke était alors négatif.

L'observation des lapins témoins a duré de 47 à 107 jours. Les 13 inoculations pratiquées ont été toutes négatives (tableau V).

Les bismuths oléo-solubles à doses curatives assurent donc la lyse des tréponèmes dans le système lymphatique d'une façon aussi sûre qu'au niveau du syphilome.

TABLEAU V

Virulence des ganglions poplités des animaux traités.

Lapins	Bi par kilogr.	Temps entre l'injection de Bi et prélèvement des ganglions	Meinicke lors de l'excision des ganglions	Lapins inoculés avec les ganglions	Temps d'observat.	Résultats
181A (diagramme 14)	0 gr.0165 en nonoate de Bi	51 jours	négatif	8 B	94 jours	négatif
				9 B	113 —	négatif
				10 B	80 —	négatif
				11 B	113 —	négatif
388A (diagramme 13)	0 gr.0165 en nonoate de Bi	45 jours	négatif	336 B	47 —	négatif
				337 B	88 —	négatif
72B (1) (diagramme 21)	0 gr.0033 en nonoate de Bi	62 jours	négatif	76 B	113 —	négatif
				78 B	113 —	négatif
				79 B	113 —	négatif
72B (2) (diagramme 21)	0 gr.0033 en nonoate de Bi	155 jours	négatif	854 B	107 —	négatif
				855 B	107 —	négatif
				856 B	107 —	négatif
				857 B	107 —	négatif

Mode de résorption et d'élimination du Bi-liposoluble.

A. — *L'élimination bismuthique* a été suivie en appréciant le *Potentiel bismuthique rénal* chez des lapins ayant reçu des doses semblables des bismuths étudiés, et sacrifiés de 24 heures à 43 jours après l'administration du produit. La teneur de différents organes en bismuth a pu être déterminée par la méthode analytique de Girard et Fourneau.

B. — *Le mode de résorption des bismuths liposolubles* a été apprécié par l'examen histologique du muscle au point d'injection, pour déterminer l'action du muscle et des éléments figurés qui sont à l'origine de la réaction locale, dans la résorption respective des lipoïdes et du bismuth qu'ils contiennent. Les coupes ont été congelées, l'examen des réactions locales a été fait après coloration à l'hémalun-éosine-orange. La recherche des graisses a eu lieu après imprégnation au rouge écarlate, au Soudan et au bleu de Nil (planche I). Enfin le bismuth a été mis en évidence par la méthode à l'iodure de potassium et au chlorhydrate de quinine, ainsi que par l'emploi de l'hydrogène sulfuré (planche II).

A. — Potentiel bismuthique du rein.

Il ressort des expériences pratiquées (tableau VI) sur 8 lapins qui reçurent 0 gr. 0033 de Bi par kilogr. (α carboxéthyl-β méthyl-nonoate basique) et sur 6 autres animaux qui reçurent une même dose (campho-carbonate) que la vitesse de résorption comme celle de l'élimination du Bi lipo-soluble sont fonction de la nature du composé utilisé.

Le Campho-carbonate a paru être d'une résorption plus rapide et plus massive que le α carboxéthyl-β méthyl nonoate basique.

La toxicité plus grande du campho-carbonate à l'égard de l'animal comme son action plus rapide sur le tréponème, s'expliquent par ce fait.

De plus la durée de l'élimination de ces composés est souvent extrêmement longue.

Le rein renferme encore des quantités de 80 à 35 μ gr. de Bi par gramme de substance sèche, quantités suffisantes pour permettre une prévention efficace, et cela de 24 à 43 jours après l'administration de 0 gr. 0033 de Bi par kilog de poids vif.

Tableau VI

Potentiel métallique rénal.

Date de l'examen	Campho-carbonate	α carboxéthyl β méthyl-nonoate basique
24 heures	110	46
2e jour	150	75
5e —	190	100
7e —	150	—
11e —	350	—
12e —	150	190
17e —	—	130
22e —	—	105
24e —	—	70
43e —	—	35

De même nous avons constaté qu'avec les deux dérivés lipo-solubles employés, l'élimination du Bi, fonction de la dose reçue, est extrêmement lente. Ainsi sur 25 lapins ayant reçu de 0 gr. 001 à 0 gr. 1 de Bi sous forme de α carboxéthyl-β méthyl-nonoate basique, ou de 0 gr. 025 à 0 gr. 005 sous forme de campho-carbonate, certains animaux présentaient au niveau de leur rein 9 et 12 μ gr. de Bi (par gr. de substance sèche) 32, 57 et 107 jours

après avoir reçu 0 gr. 0066, 0 g. 02 et 0 gr. 025 de Bi par kilogramme.

B. — Etude histochimique de la résorption des Bi lipo-solubles

Elle est entièrement d'accord avec les résultats précédents.

De l'ensemble des 31 cas examinés, il ressort que :

Dans les 24 heures qui suivent l'administration du Bi lipo-soluble il s'opère dans le muscle, une dissociation entre le métal et le lipoïde qui le dissout.

Cette action est en premier lieu partielle, puis plus tard va en croissant jusqu'à former un dépôt bismuthique plus ou moins volumineux selon la dose de bismuth lipo-soluble employée et suivant le moment où l'on pratique l'examen.

Les produits que nous avons pu utiliser s'ils ne se sont pas comportés rigoureusement de même au début de leur dissociation, ont fini par suivre les mêmes processus pour former un dépôt bismuthique du 5e au 10e jour.

A la fin de la résorption, seule la recherche du bismuth faite par une méthode sensible au microgramme, donne un résultat positif.

Il semble, comme lors des recherches antérieures de M. Levaditi que la dissociation du dérivé bis-

muthique aboutit à la formation d'oxyde de Bi ou d'un corps voisin.

Enfin la *résorption des huiles employées est en retard sur celle du bismuth.*

Mécanisme de l'activité thérapeutique du bismuth lipo-soluble.

Les propriétés de rapidité thérapeutiques des bismuths lipo-solubles sont en relation avec leur résorption rapide. Il semble que cette résorption ait lieu par la voie sanguine, puisque nous avons pu constater la présence de gouttelettes lipoïdiques dans les endothéliums de capillaires.

La persistance de leur action s'explique par une dissociation lente du bismuth et de la graisse qui leur sert de support, et, c'est avec ce bismuth libéré dans l'intimité des tissus, qu'aux dépens du bismogène tissulaire se forment les toxalbumines bismuthiques qui seules agissent sur le tréponème, et ce, à des doses infinitésimales. Par ce fait, l'action des toxalbumines bismuthiques semble s'apparenter aux actions catalytiques, où une trace d'un corps déterminé amplifie formidablement une réaction à peine ébauchée jusque là.

Action préventive des bismuths lipo-solubles

Dans un travail antérieur, M. Levaditi, M. Sanchis Bayarri et Melles Schoen et Manin, ont pu établir

l'action préventive du bismuth envers l'infection syphilitique, son mécanisme et ses conditions.

Il est nécessaire qu'il y ait un taux suffisant de Bi dans chaque organe et en particulier au niveau du rein, pour assurer une prévention efficace (30 µg de Bi par gramme de substance sèche rénale) « *Le « potentiel métallique rénal reflète fidèlement le degré « de la prévention.* » (Levaditi, Sanchis Bayarri, Schoen et Manin : *Ann. Pasteur* 1928 t. 42 p. 105).

Au dessous d'une certaine valeur, la prévention ne se fait plus. Ici le campho-carbonate en particulier a été utilisé, pour réaliser une expérimentation analogue à celle exposée dans le tome 42 des *annales de l'institut Pasteur.*

Une dose de 0 gr. 015 de Bi par kilog sous forme de campho-carbonate a été administrée à 11 lapins. Dix de ceux-ci ont été, neuf jours après, inoculés par la voie sous-scrotale (virus Truffi)

Une deuxième inoculation a eu lieu le 39e jour.

Une troisième a été effectuée le 80e jour.

Le 11e lapin a été sacrifié le 9e jour sans avoir été inoculé avec le virus Truffi. Il a servi à déterminer le potentiel tissulaire au moment de la première infection spirochétienne, chez les autres animaux.

Les résultats représentés par la courbe II ont été les suivants. Les 10 animaux ont résisté à la 1re inoculation (9e jour) alors que le potentiel bismuthique du rein était d'environ 400 γ gr. par gramme de substance sèche.

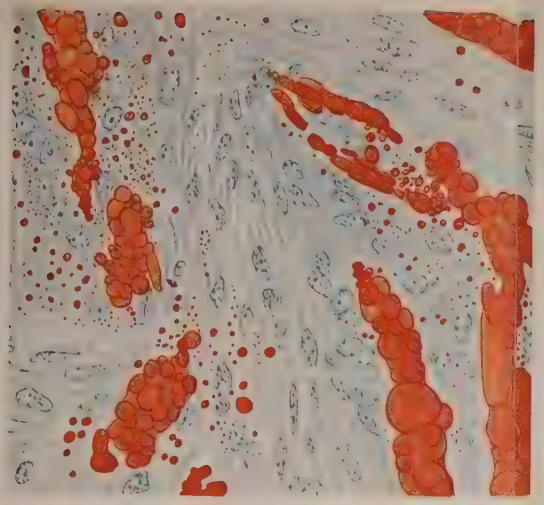
3 animaux ont été infectés par la deuxième inocu-

lation (39e jour) tandis que 4 se montraient non réceptifs. Le potentiel bismuthique rénal était alors d'environ 30 μ gr. par gramme de substance sèche.

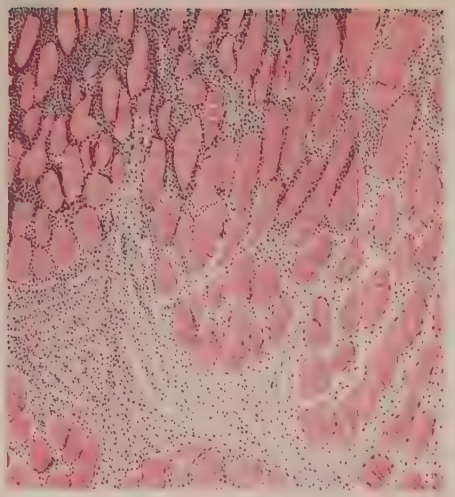
Le 80e jour un seul lapin s'est montré réfractaire à l'infection les 3 autres ont été réceptifs. Enfin le potentiel bismuthique rénal n'était alors que de 1 à 8 μ gr.

A ce seul point de vue les composés bismuthiques insolubles paraissent préférables aux dérivés lipo-solubles, puisque à des doses égales ils permettent un potentiel bismuthique rénal suffisant pendant un laps de temps plus long (plus de 3 mois).

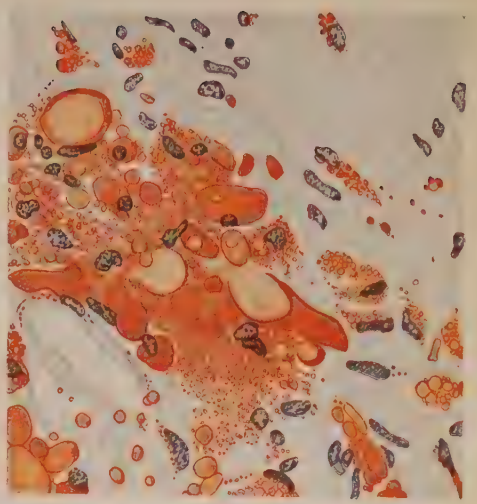
La différence tient à la résorption et à l'élimination plus rapide des composés lipo-solubles, doués d'une action infiniment plus rapide et plus profonde en relation avec leur rapidité de résorption.



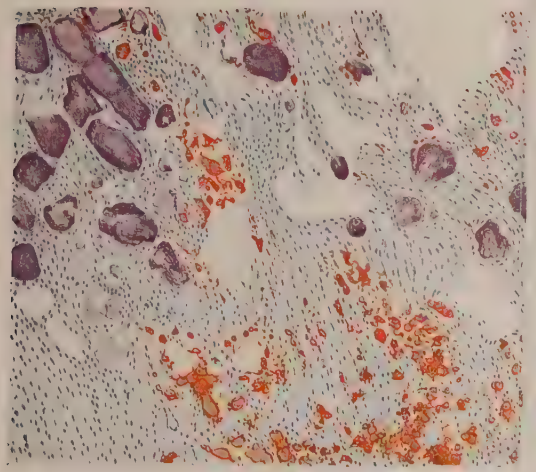
1



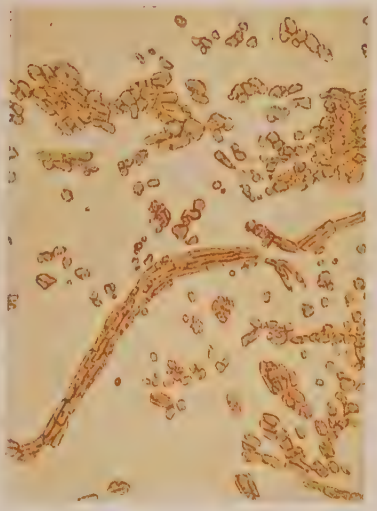
2



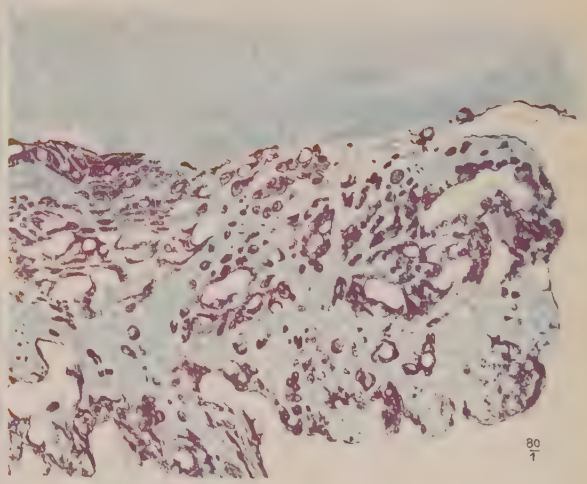
3



4

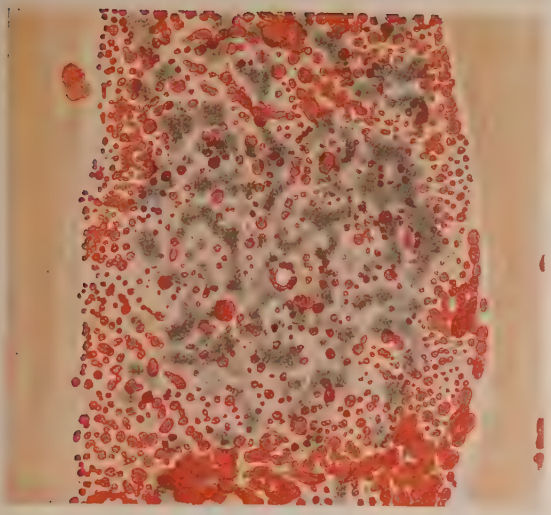


5



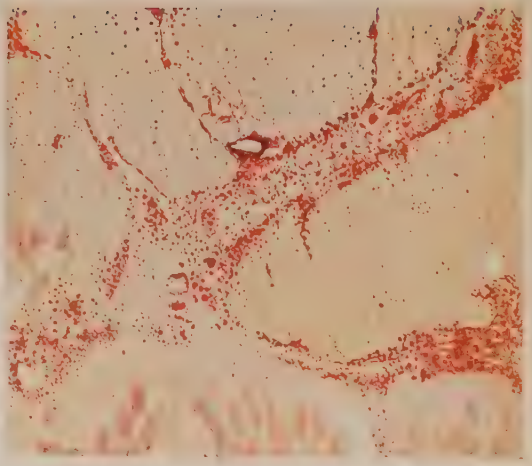
C. CONSTANTIN *del*

6

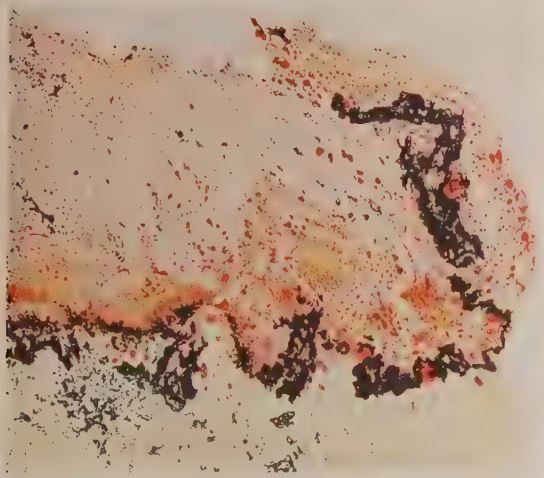


1

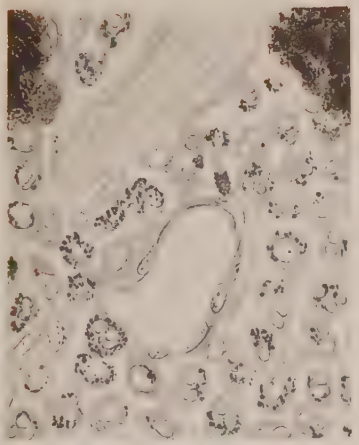
2



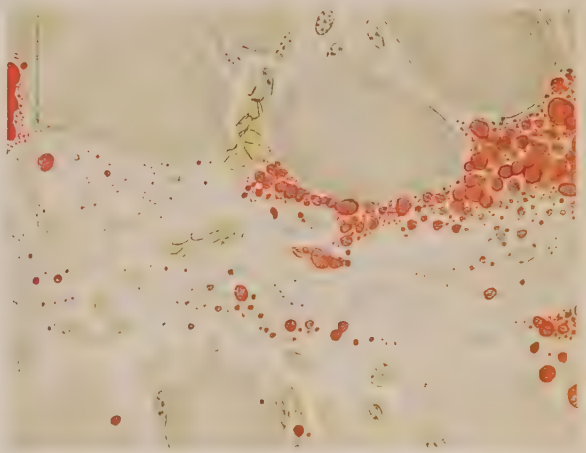
3



4



5



C CONSTANTIN. *del*

6

BISMUTHS LIPO-SOLUBLES ET SYPHILIS HUMAINE

L'emploi des sels lipo-solubles de bismuth dans la lutte antisyphilitique a été étudié concurremment avec leur expérimentation à l'Institut Pasteur, par MM. L. Fournier, L. Guénot et Schwartz, à l'Hôpital Cochin.

Dès 1924, ces auteurs ont, comme nous l'avons signalé, employé un iodobismuthate de tricétilamine (338) solubilisé dans l'oléate de méthyle :

$$N(C^{16}H^{33})_3 \, H\,I.\,Bi\,I^3$$ (contenant 14,8 % de Bi métal)

mais son emploi présentant certains inconvénients, ils ont dû abandonner ce produit malgré qu'il fut doué de propriétés stérilisantes extrêmement puissantes.

Par la suite ils ont utilisé d'autres composés :

Un dibutylacétate, un citronellate, un divalérate, un 3 méthylnonoate de Bi, que préparait M. A. Girard au laboratoire de M. Fourneau. Tous ces composés possédaient une action remarquable, tant sur les

lésions organiques que sur la sérologie des malades traités. Cependant l'emploi de ces sels, quelque intéressants qu'ils pussent paraître, était rendu malaisé à cause d'inconvénients de tous ordres.

Pour l'iodo-bismuthate de tricétylamine, en particulier, ceux-ci consistaient en l'apparition au bout de quelque temps de nodosités intramusculaires volumineuses et douloureuses qui ne disparaissaient qu'au bout de longs mois.

Cette réaction locale était quasi inévitable (en effet peu de malades ne la présentèrent pas) et la gêne causée empêcha souvent d'arriver au terme des 12 piqûres de la série.

Et cependant ces composés faisaient preuve d'une efficacité absolument remarquable. Nous n'en voulons pour preuve que les deux observations suivantes :

Observation I (8262). — Vari..., 24 ans, 30 décembre 1924, chancre syphilitique depuis 3 semaines. Adénopathie inguinale, tréponèmes +++, Wassermann +++ Floculation 7.

Traitement : du 25 décembre 1924 au 11 février 1925, 11 injections de 338 (3cc. à 3 % Bi).

Disparition des tréponèmes le 1er janvier, chancre cicatrisé le 2 janvier (3 piqûres).

Réactions sanguines négatives les 23 janvier, 18 février, 28 mars, 8 mai, 25 juin, 23 juillet, 21 octobre 1925, 2 mars, 25 avril, 17 juin, 3 octobre, 21 novembre 1926, 18 février, 27 mai 1927, 10 avril 1928.

Observation II (8245). — Vib.., 22 ans, 9 décembre 1924, chancre syphilitique du fourreau de 5 à 6 jours. Adénopathie légère. Tréponèmes ++++. Wassermann négatif. Floculation I.

Traitement : 9 décembre 1924 au 25 janvier 1925, 12 injections de 338 (3 cc. à 3 % Bi).

Disparition des tréponèmes 48 heures après la 1re piqûre.

Réactions sanguines négatives les 26 décembre 1924, 25 janvier, 15 février, 14 avril, 26 mai, 25 juillet, 19 octobre, 19 décembre 1925, 19 février, 24 avril, 10 juillet, 29 septembre, 10 décembre 1926, 26 février, 20 mai, 15 novembre 1927, 9 février, 4 juin 1928.

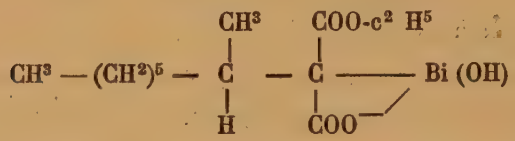
* * *

Ainsi par l'administration de 1 gr. 08 de Bi métal sous la forme d'un iodobismuthate de tricétilamine, certains malades ont pu cicatriser leurs lésions, voir leurs réactions sanguines devenir rapidement négatives et par la suite, sans autre traitement adjuvant, ne présenter aucune lésion syphilitique, cependant que leurs réactions sérologiques restaient absolument négatives.

Ce seul exposé suffirait à lui seul pour se rendre compte de la valeur thérapeutique de ces produits, s'ils ne comportaient des inconvénients inhérents à leur emploi.

C'est pourquoi les abandonnant pour d'autres mieux tolérés localement, ces auteurs étudièrent les propriétés thérapeutiques des composés suivants,

mieux supportés, qui se montrèrent aussi actifs que les précédents :
le α carboxéthyl-β méthyl-nonoate basique de Bi ou bivatol (5% Bi) de Girard.



le α méthyl-hydrocinnamate de Bi ou biazan (4% Bi) de Azam.

$$C^{10}\,H^{11}\,O^{12}\,Bi\,O$$

et le Campho-carbonate de Bi ou cardyl (5% Bi) de Picon.

$$(C^{10}\,H^{15}\,O\,CO^{2})^{3}\,Bi$$

Enfin ces composés ont été comparés avec l'embial allemand (naphténate puis campho-carbonate), par lequel ils ont soigné trois malades, ainsi qu'avec le Spirobismol (iodure de quinine et de Bi associé à la lécithine et solubilisé dans l'huile).

Nous avons étudié leur tolérance, leur résorption, leur élimination, leur action, sur les fonctions rénales et sur la circulation ainsi que les accidents auxquels ils pouvaient donner lieu.

Nous avons contrôlé leur action sur le tréponème, au niveau des lésions, et analysé leur pouvoir thérapeutique sur les accidents syphilitiques de tous ordres, à toutes les périodes de la maladie, ainsi que dans la syphilis de la grossesse et l'hérédo-syphilis.

Enfin nous avons surtout suivi leur action profonde, sérologique, par la recherche des réactions d'hémolyse (Hecht, Wassermann, Calmette) et de floculation (Vernes).

Les résultats obtenus, avec les différents composés lipo-solubles, (à dose égale de Bi employé) nous ont paru tous absolument superposables. Leur activité tréponémicide est, ou à peu de chose près, égale et c'est pourquoi nous les désignerons sous le terme générique de lipo-bismuths.

Mode d'emploi. — Nous usons de produits dosés soit à 0 gr. 04 de Bi métal par cc., (biazan) ou de 0 gr. 05 par cc. (bivatol, cardyl) en ampoules de 2 cc. soit donc une dose de 0 gr. 10 ou 0 gr. 08 selon le produit utilisé.

Chez un malade de corpulence normale et pesant entre 60 et 80 kilogs, nous faisons, en général, trois injections de 2 cc. de lipo-bismuth pendant la première semaine du traitement. Nous continuons la série, à raison de 2 piqûres de 2 cc. par semaine, jusqu'à ce que le malade ait reçu 12 injections, mais parfois aussi 10 ou 15, au bout desquelles on lui aura administré, du moins en règle générale, une quantité de 1 gr. 20 de Bi métal.

Les doses doivent être adaptées au sujet traité : les femmes, les vieillards, les individus maigres, faibles et peu développés, doivent évidemment recevoir une quantité moindre de médicament que des sujets normaux.

Les piqûres doivent être faites profondément, en

pleine masse musculaire fessière, assez hautes et en dehors du trajet du nerf sciatique, si l'on ne veut pas être reponsable de névralgies sciatiques, et si l'on ne tient pas à voir apparaître les jours suivants, dans la région d'introduction du lipo-bismuth, une nodosité presque superficielle, dure, en général bien limitée et arrondie, douloureuse à la pression, gênant la station assise et la marche, s'accompagnant parfois d'une véritable réaction inflammatoire.

Si les piqûres sont faites proprement, avec l'asepsie voulue ; si, en outre, on prend le soin de faire une nouvelle piqûre, plus haut ou plus bas, si la moindre goutte de sang perle au bout d'un certain temps à l'embout de l'aiguille, il n'y a aucun incident à craindre.

Accidents immédiats.

Des quintes de toux avec sensation de picotement laryngé, parfois assez violentes suffiraient à rappeller le praticien au respect de l'observation précitée.

La tolérance locale des lipo-bismuths bien injectés est absolument parfaite. L'absence de troubles généraux est la règle ; toutefois, il est possible d'observer, dès les premières piqûres, des élévations transitoires et légères de la température puisqu'elles ne s'étendent pas au delà des 24 heures qui suivent la piqûre et qu'elles ne dépassent pas 38°, sauf de rares exceptions.

Résorption des lipo-bismuths.

La résorption de ces produits se fait parfaitement bien et ne donne lieu à aucun accident. Cependant il nous a été donné d'observer dans trois ou quatre cas, et en particulier chez une femme âgée et à moitié cachectique, l'apparition au niveau de quelques piqûres, de nodosités profondes que décelait la palpation et qui néanmoins disparaissaient en quelques jours.

Cependant, ici, les susceptibilités individuelles entrent en jeu, et tel malade qui souffre ou qui voit apparaître ces nodosités intramusculaires, par suite d'une trop grande sensibilité à l'égard d'un chaînon acide mis en liberté par la dissociation du composé utilisé, ne manifestera aucune intolérance envers un autre produit.

Nous avons suivi radiographiquement la résorption de ces produits chez quelques-uns de nos malades.

Une dose de 1 cc. du produit employé est poussée profondément, en pleine masse deltoïdienne.

L'injection est faite de telle sorte que le produit se trouve situé sur la face externe du moignon de l'épaule, afin que l'ombre radiographique de l'humérus ne puisse cacher sur le cliché celle du bismuth injecté.

La radiographie, faite peu après la piqûre, montre une ombre en coulée continue, d'épaisseur faible quoique régulière et suivant la direction générale

des fibres deltoïdiennes, c'est-à dire, décrivant un arc de cercle allongé, semblant se diriger vers le V deltoïdien. Cette ombre a pour caractère d'être moins ramassée et moins opaque que celle due aux bismuths insolubles utilisés à l'état de suspension.

Des radiographies exécutées de la même façon, en centrant les rayons sur la tête humérale, afin de bien mettre en relief le profil de l'épaule, sont faites tous les 3 ou 4 jours.

La seconde et la troisième radiographies montrent une estompe progressive du voile dû au produit, et la quatrième ou la cinquième, vers le 15e jour, montre sa disparition totale, résultat semblable à celui obtenu par M. Drouin.

Elimination des lipo-bismuths.

La rapidité de leur élimination étant fonction directe de leur résorption, le passage du bismuth dans les urines doit être *a priori* assez précoce.

Et de fait, nous avons pu y constater la présence du bismuth trois heures après la première injection. Elle se révèle un peu plus tard, dans les 24 heures, par la formation dans le bocal d'urines, par suite de leur fermentation, d'un dépôt extrêmement noir et presque exclusivement composé de sulfure de bismuth (Bi^2S^3). Enfin la recherche du Bismuth, alors même qu'il semble être absent des urines, est encore positive un mois et demi à deux mois après la fin du traitement.

Donc absorption rapide d'une partie du produit et élimination suffisamment prolongée du bismuth total injecté, tels sont les deux caractères que met en relief l'étude du passage de ces produits dans l'organisme.

Action sur les fonctions rénales.

Nous n'avons jamais pu observer un seul cas de néphrite imputable au traitement, malgré les nombreuses piqûres que nous avons faites (plus de 4.000).

D'autre part, il est à remarquer que les communications sur les néphrites bismuthiques ne se sont pas faites plus fréquentes depuis que l'emploi des lipo-bismuths, plus rapidement résorbés que les sels insolubles qui s'enkystaient souvent sur place, a été introduit dans la thérapeutique.

Il nous semble que par les lipo-bismuths, comme par l'emploi des autres composés bismuthiques, on arrive à déterminer sur le rein une action se manifestant par une polyurie très favorable à l'élimination du bismuth par les urines.

Cette polyurie s'établit dans les 36 heures qui suivent la première piqûre. C'est une polyurie modérée qui peut dans certains cas obliger le malade à se lever la nuit, mais qui ne dépasse que rarement 2 l. 500 à 3 litres dans les 24 heures.

Parfois on a pu voir apparaître dans les 24 heures, une légère quantité d'albumine dans les urines;

mais ce trouble est transitoire et ne dure que quelques heures.

Nous avons, d'autre part, chez un certain nombre de nos malades, fait des dosages de l'urée sanguine avant, pendant — à différentes reprises — et après le traitement. Même chez des malades qui présentaient auparavant d'indéniables lésions rénales, nous n'avons constaté qu'une chose, c'est le maintien du taux de l'urée sanguine et de l'urée urinaire.

Parfois même, l'azotémie s'est trouvée diminuée d'une quantité appréciable à la fin du traitement, et cela, grâce à une polyurie suffisante déclanchée par la thérapeutique. L'observation suivante en est un exemple :

Observation III (9.288). — Tur..., 34 ans, 17 mars 1928. Chancre syphilitique du sillon balano-préputial, adénopathie, balanite, blennorragie, tréponèmes +++, Wassermann positif, floculation 30. Urée sanguine 0 gr. 70 Alb. = 0.

Traitement : 12 piqûres du 20 mars au 28 avril. Disparition des tréponèmes après 2 injections. Chancre cicatrisé le 2 avril. Wassermann négatif et floculation 1 le 31 mai.

Urée sanguine 0,65 le 2 avril, 0,52 le 23 avril, 0,43 le 31 mai.

Action sur le système cardio-vasculaire.

Aucun de nos malades ainsi traités, n'a présenté le moindre trouble circulatoire.

Nous avons pris les tensions artérielles dans un certain nombre de cas, celles-ci ne se sont montrées que rarement influencées, parfois en plus, d'autres fois en moins, et cela d'une façon minime et à peu près selon les proportions indiquées par quelques auteurs (1).

Nous avons traité des cardiaques, des aortiques, de vieux scléreux hypertendus. Sous l'action de la médication nous n'avons pu noter une aggravation quelconque de leurs symptômes.

Lorsque l'état local devenait déficient ou que les signes subjectifs en relation avec les lésions cardiaques s'exagéraient, on pouvait toujours rattacher les symptômes présentés à un excès ou à un écart d'hygiène commis par le malade ; le cas suivant montre bien l'innocuité du traitement par les lipobismuths.

Observation IV. — Nous avons soigné en juillet dernier une jeune femme de 35 ans qui présentait une hémiplégie gauche survenue sans ictus prémonitoire et dont elle s'était aperçue un matin à son réveil quinze jours avant son entrée dans le service.

Les réflexes tendineux étaient vifs des 2 côtés. Il existait une ébauche de Babinski au pied gauche.

L'examen des réactions sérologiques se montra entièrement positif dans le sang.

En outre, devant la dyspnée et la cyanose de cette femme,

1. Sézary et H. Heitz, Soc. méd. des Hôp., 18 mai 1928.

notre attention s'est portée sur l'état cardiaque. L'examen montra un rétrécissement mitral absolument typique. T.A. 12-8.

Il n'y avait aucun antécédent spécifique. De plus, la malade n'avait jusque-là presenté aucun trouble en relation avec un embolus quelconque. La malade a reçu 12 piqûres de lipo-bismuth (Cardyl). A la suite du traitement, elle ne présentait plus qu'une monoplégie brachiale qui tendait à disparaître. L'état cardiaque restait inchangé et la tension toujours au même niveau.

* * *

Néanmoins, dans certains cas d'aortite chez des sujets relativement jeunes, nous avons constaté une diminution de la tension maxima en même temps que, parfois, la minima s'élevait de 1 à 2 centimètres, diminuant d'autant la pression différentielle.

Enfin, l'état général des malades traités par les lipo-bismuths est toujours resté excellent, pendant et après le traitement. Si quelques-uns d'entre eux ont pu manifester une certaine fatigue, aucun n'a présenté cette asthénie assez marquée que provoquaient parfois d'autres préparations bismuthiques. D'autres ont perdu un peu de poids mais jamais de façon notable.

Inconvénients des bismuths lipo-solubles.

L'emploi intensif des dérivés bismuthiques lipo-solubles ne nous a paru comporter aucun inconvénient sérieux. Les douleurs au point d'injection sont en général nulles. Les seuls accidents immédiats que nous avons constatés n'ont consisté qu'en accès de toux de courte durée, en relation avec le passage dans la circulation, d'une petite quantité du produit.

Il est cependant assez fréquent de voir apparaître précocement après la 4e ou la 5e piqûre, un liseré gingival bismuthique analogue au liseré saturnin.

L'imprégnation bismuthique de la muqueuse buccale se produit plus tard, mais seulement quand les doses de Bi administrées ne sont pas en rapport avec la corpulence du malade.

La production de stomatites serait, on le comprend, assez fréquente avec ces produits riches en bismuth et de résorption facile, si l'on n'en usait avec tact.

Il sera donc indiqué, à ce moment, de diminuer les doses et d'espacer les piqûres, si l'on ne veut pas voir apparaître une stomatite, dont l'imprégnation buccale par le bismuth constitue le signe prémonitoire.

Cette stomatite comparable, mais seulement par la forme et non en tant que gravité à la stomatite mercurielle, existe déjà en puissance lorsque se produit le liseré gingival.

Elle relève d'une association fuso-spirillaire qui ne cesse de s'étendre et de creuser en profondeur, si l'on n'y met bon ordre.

En effet, les lésions sont faciles à enrayer dans leur marche et à faire rétrocéder. Si à la phase du liseré gingival les soins buccaux n'ont pas suffi, plus tard, des soins locaux : attouchements à la poudre d'arsénobenzènes, lavages de la bouche au Dakin, en auront vite raison et une stomatite moyenne demande moins de huit jours pour disparaître.

Nous avons vu des stomatites extrêmement étendues ne pas demander plus d'une semaine pour guérir complètement.

L'élimination rénale est alors réduite, les urines sont foncées, contenant parfois des traces d'albumine et quelques cellules rénales. Quand la stomatite a disparu, il n'est plus possible de déceler la moindre trace d'albumine.

La présence de l'albumine dans les urines nous paraît liée à une résorption, toujours trop importante, des toxines élaborées au niveau des ulcérations gingivales. La lésion rénale occasionnée n'est que passagère et c'est pourquoi, la stomatite nous paraît être plus un incident qu'un accident, malgré l'emploi de lipo-bismuths plus vite résorbés que les sels insolubles. Nous ne serions certainement pas aussi optimistes si nous avions seulement considéré les stomatites hydrargyriques.

Enfin, dans deux cas nous avons constaté, deux

semaines après la dernière piqûre, l'apparition d'un ictère qui présentait l'évolution et tous les caractères d'un ictère catarrhal, le Wassermann étant alors entièrement négatif.

ACTION THÉRAPEUTIQUE DES BISMUTHS LIPO-SOLUBLES

Chez tous les malades que nous avons traités, qu'ils fussent atteints de chancres, d'accidents secondaires ou tertiaires, les résultats obtenus ont été très souvent excellents et sur ce point les composés lipo-solubles nous ont paru être absolument comparables aux arsenicaux.

Action sur l'accident primaire.

a) Action sur le tréponème.

Sous l'action de ses composés, on voit, dans environ 80 % des cas, le tréponème disparaître de la surface du chancre 36 à 48 heures après la première injection. Dans quelques cas sa disparition est plus précoce, n'excédant pas les 24 heures. Dans 15 à 18 % des cas, elle n'a lieu que vers le 3e ou le 4e jour.

b) Action sur le chancre.

L'accident primaire se cicatrise plus ou moins vite selon sa variété. Il suffit de quelques jours (3 à 8) pour voir disparaître les chancres érosifs.

La disparition des chancres de grandeur moyenne n'excède pas un délai de 8 à 12 jours, la cicatrisation des grands chancres ne demande pas plus d'une quinzaine.

Il est évident qu'il faut attendre plus longtemps celle des chancres géants et de ceux d'allure phagédénique où il y aura intérêt à aider l'action du Bi par celle d'antiseptiques locaux.

Mais, même dans ce cas, malgré l'existence d'une association spirillaire, l'apparition d'une collerette de cicatrisation péri-chancreuse est extrêmement rapide et se dessine en 3 à 5 jours.

Ces données ne peuvent cependant s'appliquer à la lettre aux organismes débilités ou aux malades âgés, chez lesquels la réparation tissulaire est moins active que chez des individus jeunes et vigoureux.

c) Action sur l'induration et sur les ganglions.

L'induration chancreuse et l'adénopathie, enfin, s'effacent beaucoup plus vite qu'avec toute autre médication et parfois, ont complètement disparu en quelques semaines.

L'adénite primaire est bien moins réfractaire au traitement que la polyadénite secondaire; l'action des lipo-bismuths est donc profondément stérilisante, puisqu'elle s'opère jusque dans l'intimité du système lymphatique.

Action sur les accidents secondaires.

a) Accidents cutanés.

L'action exercée par les Bi lipo-solubles sur les manifestations secondaires n'est pas moins intéressante que sur l'accident primaire.

Les éruptions les plus lentes à disparaître appartiennent au groupe des syphilides ulcéreuses.

Mais on peut suivre, jour par jour, la régression de ces lésions qui débute, au plus tard, dès la deuxième piqûre pour se terminer en 15 à 25 jours.

Les éruptions acnéiformes ou psoriasiformes ont besoin de 15 à 20 jours pour disparaître. Les syphilides miliaires passent rapidement au brun et voient leur relief s'affaisser en 8 à 12 jours.

Enfin les roséoles ordinaires s'effacent en 15 jours, tout au plus, n'ayant nécessité pour disparaître que 4 à 5 piqûres.

b) Accidents muqueux.

Les plaques muqueuses, elles aussi, sont rapidement influencées. En 2 à 4 jours, parfois après 24 heures, il n'est plus possible d'en faire suinter par la pression une sérosité où l'on puisse rechercher le tréponème.

D'ailleurs celui-ci disparaît dans les 48 heures, et les plaques muqueuses s'effacent dans le même temps que les condylomes, soit en 10 à 14 jours.

Action sur les autres symptômes.

L'adénopathie secondaire généralisée est plus difficile à influencer que l'adénopathie du syphilome primaire. L'examen des ganglions accessibles au simple examen ne devrait pas suffire pour juger du degré de la stérilisation effectuée ; il faudrait pouvoir déterminer l'état des ganglions profonds pour évaluer l'activité d'un antisyphilitique ; mais il semble bien que l'action des lipo-bismuths sur ces lésions soit infiniment plus persistante et plus puissante que celle des autres médications.

La céphalée disparaît après la 1re piqûre. Les ostéalgies, les arthralgies cèdent dans le même temps au traitement.

Les périostites craniennes ou non disparaissent en 8 à 20 jours, selon leur ancienneté.

La chute des poils et des cheveux est arrêtée dès les premières piqûres et nous avons pu voir s'amorcer leur repousse en cours de traitement.

Dans la *syphilis maligne précoce*, l'efficacité de ces composés est frappante. La cicatrisation des lésions est rapide, l'anémie guérit non moins vite et l'asthénie de ces malades ne résiste pas aux toutes premières piqûres.

Enfin la *leucomélanodermie* n'est pas influencée.

Influence sur les accidents tertiaires.

L'action des lipo-bismuths semble à première vue moins puissante sur ces accidents que sur les autres manifestations de la syphilis.

C'est qu'en général il s'agit de lésions anciennes, souvent organisées et dont le malade ne s'est pas inquiété à leur période de début.

En outre, ces manifestations sont souvent en relation étroite avec des lésions de sclérose vasculaire qui rétrocèdent d'une façon insuffisante, le plus souvent, malgré l'emploi d'un traitement énergique.

Et pourtant nous avons vu guérir dans un temps relativement court des lésions gommeuses, des ulcérations d'origine syphilitique, des laryngites qui avaient résisté à tous les traitements.

Notre expérimentation n'est pas assez ancienne ni suffisamment étendue pour tirer une conclusion absolument définitive sur l'efficacité des lipo-bismuths employés dans le traitement des lésions artérielles, qu'il s'agisse d'aortites ou d'ectasies.

Cependant deux aortiques, vieux syphilitiques, ont vu, l'un l'atténuation de ses crises d'angoisse, l'autre celle de sa dyspnée et tous deux ont eu une amélioration notable de leur état général.

Cette modification dans un sens favorable des troubles dont se plaignaient ces malades est à signaler, surtout au moment où l'on discute sur l'intérêt

de la médication antisyphilitique chez les cardio-aortiques.

D'une façon générale, les accidents tertiaires sont vite favorablement influencés par les lipo bismuths qui agissent aussi bien que les arsenicaux, sans cependant exagérer les symptômes douloureux.

Action des lipo-bismuths dans la syphilis nerveuse.

Si les lipo-bismuths agissent manifestement et d'une façon rapide dans une syphilis diffuse du névraxe, si leur action sur la céphalée et les autres phénomènes douloureux est précoce, ils modifient à peine les parasyphilis et en particulier la paralysie générale, ne faisant qu'empêcher l'envahissement des centres nerveux encore intacts par le tréponème.

Il est certain que l'administration de ces composés améliore l'état des tabétiques souffrant de troubles sensitifs subjectifs. Après quelques séries, les douleurs fulgurantes s'espacent, les crises gastriques se font plus rares, enfin la démarche est plus assurée et nous avons noté parfois des améliorations du côté des signes oculaires.

Mais, pour la paralysie générale, quoique nous ayons associé les lipo-bismuths à la pyrétho-thérapie par choc, nous n'avons pu arriver qu'à fixer les malades à un moment de l'évolution de leur P. G.,

quoique l'éventualité d'une rémission trompeuse puisse toujours être envisagée.

Lipo-bismuths et syphilis de la grossesse.

Le traitement des syphilitiques enceintes est chose difficile, car la femme enceinte est dans un état de moindre résistance qui lui confère une réceptivité toute spéciale en particulier pour le streptocoque et le colibacille, mais surtout pour le tréponème.

C'est pour cette raison qu'on voit surtout chez ces femmes des chancres ulcéreux, des syphilides florides et extensives, des plaques muqueuses bourgeonnantes, hypertrophiques, et suintantes, enfin, cette atteinte profonde de l'état général qui se traduit par une grosse asténie, une anémie marquée, une céphalée persistante et souvent des réactions sanguines fortement positives, avec un chiffre de floculation élevé.

C'est pourquoi il faudra toujours instituer un traitement aussi précoce que possible, longtemps continué et procédant par doses élevées, mais prudentes, dans l'intérêt de la mère et surtout dans celui de l'enfant

L'accouchement s'effectue à terme si la mère a été traitée à temps et pendant un temps suffisant. L'enfant est d'apparence saine sans lésions cutanées ni troubles dystrophiques.

Le traitement par les lipo-bismuths des anciennes

syphilitiques enceintes s'inspire de la même méthode, il permet de conduire la grossesse à terme, l'enfant naissant sans grosses lésions spécifiques.

Les lipo-bismuths sont parfaitement supportés par la femme enceinte. Nous n'avons jamais constaté d'accidents imputables à une toxicité quelconque de ces composés, dans les cas que nous avons observés.

En somme la sécurité avec laquelle on peut conduire le traitement est aussi complète que celle qu'on avait lorsqu'on utilisait des sels insolubles de Bi.

La sûreté qu'on a à l'égard de l'enfant est aussi entière, pourvu qu'on ait entrepris assez tôt la stérilisation de l'organisme maternel.

Lipo-bismuths et syphilis héréditaire.

Nous avons pu traiter quelques enfants nés de mère syphilitique, et nous avons constaté, personnellement, que les bismuths lipo-solubles constituent le traitement de choix de la syphilis héréditaire du nouveau-né. Ils sont admirablement supportés, ne donnent lieu à aucun trouble, leur toxicité est rigoureusement nulle quand ils sont appliqués méthodiquement. Enfin, leur action extrêmement puissante, persiste longtemps après la fin du traitement.

Ils ne sont pas en cela comparables aux arseni-

caux toujours plus ou moins toxiques et trop souvent mal supportés.

Nous faisons des piqûres de 1/10 de cc. bi-hebdomadaires (5 milligr. Bi par piqûre) ou de 1/5 de cc. hebdomadaires (Ogr.Ol Bi par piqûre).

Mais au fur et à mesure que le poids augmente et que l'enfant vieillit, la dose de lipo-bismuth administrée doit croître :

Jusqu'à	3 mois	nous faisons	12 piqûres de	0 gr. 005 à 0 gr. 01 Bi par série
	18 mois	—		0 gr. 02 à 0 gr. 03 Bi —
	3 ans	—		0 gr. 03 à 0 gr. 04 Bi —
(1)	5 —	—		0 gr. 05 à 0 gr. 06 Bi —
(1)	8 —	—		0 gr. 06 à 0 gr. 1 Bi —
(1)	12 —	—		0 gr. 01 à 0 gr. 15 Bi —

1. Une piqûre tous les trois ou quatre jours.

Chez le *nouveau-né* nous pratiquons ainsi une série de 12 injections intramusculaires et laissons l'enfant au repos pendant un mois, avant de recommencer une nouvelle série, tout en contrôlant les réactions sanguines pour suivre l'action du médicament.

On assiste ainsi à la disparition rapide et totale de toutes les manifestations cutanéo-muqueuses de l'hérédo-syphilis, souvent en moins d'une semaine.

L'hépatomégalie, la splénomégalie sont favorablement influencées dès les premières piqûres ; l'anémie s'améliore rapidement et profondément.

Le poids de l'enfant augmente vite, et longtemps avant la fin de la série le faciés s'éveille, les troubles digestifs s'effacent.

* * *

Dans sa thèse, Mme Cabouat observait que, si l'on pouvait utiliser chez l'enfant comme chez l'adulte, et avec la même facilité les médications classiques « le problème de la thérapeutique de l'hérédo-syphilis serait résolu, ou plutôt il n'y aurait pas de problème ».

Nous croyons que les dérivés lipo-solubles du bismuth satisfont à ces conditions avec un rare bonheur et cela d'autant mieux qu'il nous a semblé maintes fois, que le tout jeune enfant tolérait mieux que l'adulte des doses comparativement très élevées de ces composés.

Chez l'enfant âgé, comme chez l'adulte, nous avons assisté à la disparition de crises convulsives épileptiformes. Mais il est difficile d'obtenir, dans certains cas, la négativation de réactions sanguines extrêmement positives.

Réactivation de la syphilis au cours du traitement.

Cette éventualité est extrêmement rare, à peine 1 malade sur 40 présente une réaction d'Herxeimer. Les symptômes présentés se sont toujours effacés aussi vite qu'ils ont apparu et leur durée n'a jamais excédé 72 heures.

Bismutho-résistance.

La bismutho-résistance envers les composés liposolubles doit être chose extrêmement rare, car sur les très nombreux malades traités par ces produits et que nous avons pu suivre, il ne nous a pas été possible d'en constater un seul cas absolument légitime.

Exceptionnellement, on rencontre des malades dont les réactions sérologiques ne sont pas influencées par le traitement bismuthique, pas plus d'ailleurs que par toute autre thérapeutique.

Mais nous n'avons jamais vu de cas de bismutho-résistance vraie, c'est à-dire, des malades dont les lésions cutanéo-muqueuses ne guérissent pas malgré le traitement, comme on en voit encore assez souvent avec l'arsénic.

Et avec les lipo-bismuths, il semble que même les cas de « résistance sérologique » sont exceptionnels.

Réinfection après un traitement par les lipo-bismuths.

La réinfection d'un syphilique est, semble-t-il actuellement, la meilleure preuve de la stérilisation complète par le traitement utilisé.

Cependant, on arrive expérimentalement à faire éclore des chancres sur des lapins déjà infectés, à

condition de s'adresser à un autre virus que celui de primo-infection.

Sous cette réserve, et à condition que les réactions sérologiques soient négatives pour éliminer les accidents chancriformes du tertiarisme (encore qu'un chancre de réinfection puisse être vu à la phase sérologique de son évolution), nous avons pu constater, à la suite de traitements par les bismuths lipo-solubles, un certain nombre de réinfections et ceci en faveur de la puissante action curative des lipo-bismuths.

Observation V (8206). — Var..., 29 ans, 17 octobre 1924, chancre datant d'un mois. Adénopathie inguinale. Tréponèmes. Céphalée. W. +++. Floculation 36.

12 piqûres de 338 (iodobismuthate de cétylamine) de 4 cc. à 3 % Bi, du 18 octobre au 25 novembre chancre cicatrisé à la 7e piqûre. W. + le 31 octobre. Floculation 33.

W. négatifs les 11 novembre, 30 décembre 1924, 16 janvier 16 mars, 1er août 1925, 24 septembre 1926 et 5 mai 1927.

15 novembre 1927. — Chancre syphilitique typique de la rainure, adénopathie. Tréponèmes + +. W. négatif. Floculation 2.

12 piqûres de bivatol du 19 novembre au 14 décembre 1927.

29 novembre. — W. +, 14 décembre W. + Floculation 10. W négatif. Floculation 1 le 27 décembre.

6 mars 1928. — W. négatif.

Ce malade aurait déjà contracté la syphilis en

1912. Réséole au cours d'un traitement par 8 injections de novarsénobenzol. Accidents disparus à la 8e piqûre.

En 1916-1917, plaques muqueuses ; 12 piqûres de néosalvarsan, 70 de biodure, 6 de galyl et 15 à 20 d'huile grise. En 1919 W. négatif.

INFLUENCE DU TRAITEMENT PAR LE BI-LIPOSOLUBLE SUR LES RÉACTIONS SÉROLOGIQUES

S'il peut être comparé avec avantage aux autres antisyphilitiques d'usage courant par son action sur les divers accidents syphilitiques, le Bi lipo-soluble l'emporte ici sur les autres modes de traitement en influençant précocement, d'une façon durable et souvent définitive, les réactions sérologiques des malades soumis à son action.

Nous avons examiné le sang de nos malades par les méthodes d'hémolyse et de floculation, faisant plusieurs fois avec le même sérum les réactions de Wassermann, Bauer-Hecht, Calmette. Les résultats n'ont pas tous été concordants, nous avons donc fait une moyenne en donnant plus d'importance aux résultats positifs qu'aux négatifs.

Outre la prise de sang avant tout traitement, nous examinons le sérum de nos malades au milieu et à la fin de la cure et faisons d'autres examens de mois en mois,... si le malade revient régulièrement.

Les conclusions de nos observations sont les suivantes :

Pour les chancres récents, vus avant toutes séro-

réaction positive, donc à la phase pré-sérologique, les divers examens du sang pratiqués en cours de traitement et par la suite, se sont montrés entièrement négatifs dans tous les cas.

Certains malades qui n'ont reçu presque aucun traitement ultérieur sont toujours restés négatifs.

L'analogue de la réaction d'Herxeimer dans le domaine sérologique, le « crochet initial » qui se produit lors des toutes premières injections d'un antisyphilitique est ici exceptionnel ; nous n'en avons observé que deux cas.

Quand le traitement est institué en pleine phase sérologique du chancre, l'absence du crochet initial est encore la règle. De plus dès le milieu de la série s'amorce un fléchissement net des réactions sérologiques, la floculation passant de 22 à 0 (obs. XVI), de 23 à 10 (obs. XV), de 58 à 25 (obs. XIV), etc... ; et la négativité existe dans 75 à 80 % des cas à la fin de la première série. Quant cette négativité n'est pas obtenue à la 12e piqûre, elle l'est un mois plus tard sans traitement intermédiaire (obs. XVII, etc...)

Lorsque par exception à ce moment, les réactions sont encore positives elles sont définitivement négatives à la fin de la deuxième série.

Cette action remarquable des lipo-bismuths est tout aussi nette dans la syphilis secondaire.

Le crochet initial seulement appréciable au Vernes est plus rare qu'en période primaire puisqu'il ne se voit que dans 2 % des cas.

Ces malades voient dès le milieu de la première

série s'atténuer et d'une façon souvent considérable leurs réactions sérologiques. La floculation tombe de 115 à 88 (obs. XXVIII), de 102 à 46 (obs. XXVI), de 74 à 13 (obs. XXV), etc..., l'atténuation se poursuit de telle façon que dans 40 % des cas environ les réactions sanguines sont devenues entièrement négatives à la fin de la première série.

L'action des Bi lipo-solubles s'exerce encore longtemps après la fin de la première cure, la moitié des malades encore positifs ont en effet au bout d'un mois leurs séro-réactions négatives. Les autres sont négatifs à la fin de la deuxième série.

Dans les syphilis tertiaires, les lipo bismuths sont nettement indiqués à cause de leur action continue et progressive supérieure par ces caractères à l'action brisante, mais éphémère de l'arsenic et quoique nous ayons soumis un trop petit nombre de ces cas à l'action des bismuths huileux, nous avons négativé après plusieurs séries (3 à 5) un certain nombre d'anciens syphilifiques.

Les réactions sérologiques de quelques-uns ont pu cependant être définitivement influencées dès la première série.

Dans l'hérédo-syphilis, comme dans les syphilis latentes, nous n'avons vu que trop peu de malades pour pouvoir conclure d'une façon absolument définitive, quoique les résultats obtenus nous aient semblé souvent remarquables.

Voici quelques observations où l'on pourra retrouver en détail ce que nous venons d'avancer.

Accidents primaires à la période présérologique.

Observation VI (9194).— Bat., 28 novembre 1927, chancre syphilitique datant de 15 jours. Adénopathie. Tréponèmes + +. W. négatif, floculation 2 le 29 novembre 1927.

12 piqûres de biazan du 30 novembre au 27 décembre 1927.

Tréponèmes disparus en 48 heures.

W. négatifs les 25 décembre 1927 et 29 janvier 1928.

10 piqûres de biazan en février-mars 1928. W. négatif le 15 avril.

Observation VII (9116). — Lous... Le 16 septembre 1927, chancre syphilitique. Adénopthie. W. négatif, floculation a13. Le 16 septembre 1927, 2 piqûres de bivatol, les 17 et 19 septembre. A cette date, W. positif, floculation 13, 10 autres piqûres de bivatol du 19 septembre au 17 octobre ; à cette date, W. négatif, floculation 2. W. négatif et floculation 0 le 26 novembre.

Une série de 10 piqûres de bivatol du 2 décembre 1927 au 5 janvier 1928,

W. négatifs les 5 février, 29 avril et 8 juillet 1928.

Observation VIII (9253). — Mau..., 2 février 1928, chancre syphilitique datant de 8 jours. Tréponèmes +. W. négatif.

12 piqûres d'embial du 1er février au 27 février 1928.

Disparition des tréponèmes en 48 heures.

W. négatifs les 20 février, 2 mars, 4 avril, 2 mai, 8 juin, 31 juillet.

Accidents primaires à la période sérologique.

Observation IX (F. 618). — Pet.. 19 janvier 1928. Chancre syphilitique. Adénite. Début des accidents il y a une semaine. Tréponèmes +++.

W.+++. Floculation 37 le 19 janvier. 6 piqûres de bivatol du 20 janvier au 6 février.

Tréponèmes disparus au bout de 48 heures, chancre cicatrisé à la 3e piqûre.

Le 8 février W. +++. Floculation 65. Sort de l'hôpital.

Grosse stomatite le 9 février guérie en 8 jours.

9 mars : n'a pas continué son traitement. W. négatif. Floculation 2, 10 piqûres de bivatol du 29 mars au 19 mai W. négatif. Floculation 0.

Observation X (F. 646). — Bég... 25 avril 1928, chancre syphilitique datant de 8 jours, tréponèmes +++. Malformation congénitale du pied gauche et trophoedème du membre inférieur gauche.

W.+++. Floculation 58 le 25 avril 1928.

2 piqûres de bivatol les 26 et 30 avril 1928. Disparition des tréponèmes le 29 avril et chancre cicatrisé le 12 mai. Sort sur sa demande.

Reçoit 2 piqûres de Bivatol les 5 et 6 mai (soit en tout 4 piqûres), W. négatif. Floculation 0 le 27 juin.

Observation XI (9209). — Hen.., chancre syphilitique de 8 jours. Adénite, le 10 décembre 1827. W.+++. Floculation 50 tréponèmes +++.

Aurait déjà eu un chancre en 1913 soigné par le 606.

Du 10 décembre 1927 au 6 janvier 1928, 12 injections de biazan.

Tréponèmes disparus en 48 heures.

Chancre cicatrisé le 19 décembre.

W. négatif. Floculation 3 les 6 janvier et 21 mars 1928,

Observation XII (9212). — Troy..,chancre syphilitique de 20 jours le 14 décembre 1927. Adénite, céphalée.

W. ++. Floculation 5. Tréponèmes +.

12 piqûres de spirobismol dn 14 décembre 1927 au 9 janvier 1928.

Tréponèmes disparus en 3 jours, chancre cicatrisé le 26 décembre.

W.+. Floculation 6 le 29 décembre.

W.++. Floculation 1 le 13 janvier.

Observation XIII (9269). — Ec..., chancre syphilitique. de 15 jours.

Adénopathie, tréponèmes + le 17 février 1928.

12 piqûres d'embial du 17 février au 26 mars 1928, tréponèmes disparus en 3 jours. W. +++. Fl.95 le 2 mars. W.négatif. Floc. 1 le 3 mai.

Observation XIV (F. 614). — Fleu... 18 novembre 1927, gros chancre induré du col utérin. Adénite inguinale gauche.

W.+++. Floculation 58.

12 piqûres de bivatol du 21 novembre au 29 décembre 1927.

W. ++.Fl. 25 le 12 décembre 1927.

W, négatif. Fl. 1 le 30 décembre 1927.

29 avril et 18 août 1928 W. négatif.

Observation XV (F. 628). — Ecob... 6 février 1928. Chancre de la fourchette de 3 jours, tréponèmes O. Adénite bi-inguinale W.+++. Floculation 23. Céphalée.

12 piqûres de bivatol du 9 février au 5 avril. Roséole transitoire apparue après la première piqûre.

Le 29 février W.+. Floculation 10. Le 21 mai W. négatif, floculation 3.

Observation XVI (1091). — Fav.., chancre syphilique. Adénopathie, tréponèmes + le 3 septembre 1927. W. ++. Floculation 22.

12 piqûres de bivatol du 3 au 28 septembre 1927, chancre cicatrisé le 14 (6e piqûre).

5 novembre W. suspect, floculation 0.

Une nouvelle série de 10 pipûres de bivatol faite du 17 novembre au 18 décembre. W. négatif les 29 janvier et 4 mars 1928.

Observation XVII (9097). — Len.., chancre syphilitique et phimosis, adénite bi-inguinale W.+++. Floculation 70 le 30 août 1927.

12 piqûres de bivatol du 31 août au 25 septembre.

W.+. Floculation 20 le 25 septembre.

W. négatif le 26 octobre.

10 piqûres de bivatol du 30 octobre au 4 décembre 1927.

W. négatif, floculation 2 le 6 janvier, le 21 avril, le 16 juin, le 24 août, le 4 septembre et le 8 novembre 1928.

Observation XVIII (9213). — Mon... 14 décembre 1927. Chancre syphilitique de 15 jours. Adénopathie inguinale

tréponèmes +++. W. négatif. Floculation 3. Du 14 décembre 1927 au 6 janvier 1928 12 piqûres de biazan. Tréponèmes disparus en 4 jours. Chancre cicatrisé le 21 décembre. W. négatif le 6 janvier, le 10 février et le 7 mars 1928. 10 piqûres de bismuth hydrosoluble du 18 mars au 26 avril 1928. W. négatif le 27 juin.

Observation XIX (9265). — Mous... 14 février, chancres syphilitiques multiples. Adédopathie. Tréponèmes + W. négatif. Foculation 3.

8 piqûres de cardyl du 15 février au 2 mars 1928.

Tréponèmes disparus en 24 heures. W. négatif le 28 février 1928.

Observation XX (926 B.). — Chancre syphilitique d'un mois. Adénopathie.

Tréponèmes + le 17 février 1928 W.+++. Floculation 40.

12 piqûres de cardyl du 17 février au 16 mars 1928. Tréponèmes disparus le 20 février.

W.+++. Floculation 56 le 2 mars. W+. Floculation 4 le 25 mars.

W. négatif. Floculation 2 le 22 avril.

Le 22 juillet et le 2 septembre W. négatif après une série de bivatol.

Accidents secondaires.

Observation XXI (F. 682). — Bre..,30 août 1928. Roséole discrète datant de 15 jours, adénopathie inguinale. Pas d'autres accidents.

W.+++. Floculation 54.

10 piqûres de cardyl du 31 août au 1er octobre.

Roséole disparue le 12 septembre W.+. Floculation 24 le 20 septembre.

W. négatif le 11 novembre.

Observation XXII (F. 680). — Cou... syphilides palmo-plantaires datant de 8 jours. Rares syphilides cutanées, le 21 août 1928 W.+++. Floculation 44.

12 piqûres de cardyl du 21 août au 27 septembre.

W.+++. Floculation 21 le 28 septembre.

W. négatif les 29 septembre et 28 octobre.

Syphilis maligne précoce.

Observation XXIV (F. 673). — Poy... chancres syphilitiques de la grande lèvre gauche et de la marge de l'anus de la grandeur d'une pièce de 2 fr., le 12 juin 1928, depuis 2 mois.

Roséole récente, adénopathiegénéralisée, leucomélanodermie, chute des cils et des cheveux, anémie, asthénie, grosse céphalée, grosse rate.

Tréponèmes +++++. Spirilles +++++. W. +++, floculation 90.

9 piqûres de cardyl et 3 de bivatol du 12 juin au 23 juillet.

W. +++ le 7 juillet. W. ++ le 28 juillet et floculation 4.

Tréponèmes disparus le 19 juillet.

Grosse amélioration de l'état général, les cheveux commencent à repousser, l'anémie et l'asthénie ont disparu, la rate a diminué de volume.

Du 29 juillet au 21 août 8 piqûres de cardyl.

Les chancres sont cicatrisés.

W. +++, floculation 1, le 28 août 1928.

Stomatite

Observation XXV (F. 656). — Rob..., syphilides papulo-squameuses datant d'un mois, plaques muqueuses, céphalée le 16 mai 1928. W. +++, Fl. 74; 2 piqûres de bivatol et 10 de cardyl du 17 mai au 2 juillet.

W. ++ et floculation 13 le 9 juin.

10 juillet. — Stomatite extrêmement intense, élimination urinaire oscillant de 775 cmc. à 1 litre qui passe à 2 l. 500 le 17. Urée du sang 0,36 %. Examen des urines. Traces d'albumine, quelques cellules rénales, hématies, rares cylindres.

Stomatite guérie le 17 juillet. Albumine 0.

W. négatif et floculation 0 le 11 juillet et le 13 août 1928.

Accidents secondaires.

Observation XXVI (F. 653). — Vid... Syphilides varicelliformes le 17 avril 1928, céphalée en rapport avec une grosse périostite frontale. Adénopathie, plaques muqueuses. A eu des rapports avec son mari peu de temps avant de consulter.

Le mari traité préventivement par 6 piqûres de Bi-liposoluble n'a rien présenté de suspect depuis.

18 avril 1928. — W. +++, floculation 102. Urée sanguine 0,46 ‰.

10 piqûres de bivatol et 2 de cardyl du 19 avril au 28 mai.

Disparition des tréponèmes en 72 heures. Syphilides desséchées en 5 jours. Céphalée disparue à ce moment et périostite très diminuée ; elle n'est plus visible après 7 piqûres.

10 mai. — W. +++, floculation 46.

24 juin. — Cliniquement guérie. W. négatif, floculation 0. Urée 0,40 ‰.

Observation XXVII (F. 626). — De Br..., le 24 janvier 1928 plaques muqueuses hypertrophiques, syphilides circinées du menton depuis 1 an, tréponèmes +++, W. +++, floculation 60.

12 piqûres de bivatol du 25 janvier au 27 février 1928.

Disparition des plaques muqueuses le 7 février.

W. ++, floculation 32 le 9 février. W. négatif, floculation 1 le 1er mars.

W. négatif le 10 avril.

Observation XXVIII (F. 624). — Col..., 20 janvier 1928. Syphilides acnéiformes datant de 15 jours, céphalée nocturne. W. +++, floculation 115.

12 piqûres de bivatol du 20 janvier au 27 février 1928. Disparition de l'éruption en 12 jours.

W. +++, floculation 88 le 6 février.

W. +++, floculation 16 le 27 février.

W. +, floculation 1 le 26 mars.

6 piqûres de bivatol du 26 mars au 30 avril et 10 de biazan du 3 juin au 19 juillet. W. négatif le 27 août.

Observation XXIX (9236). — Lamm... Chancre syphilitique en octobre 1927, non traité.

13 janvier 1928. — Roséole, plaques muqueuses.

W. +++, floculation 30.

12 piqûres de biazan du 15 janvier au 13 février 1928.

Roséole et plaques muqueuses disparues en 5 piqûres.

W. +++, floculation 21 le 29 janvier.

W. +, floculation 2 le 13 février.

Observation XXX (9235). — Le Br..., 14 janvier 1928. Chancre syphilitique en octobre 1927. Actuellement syphilides papulo-érosives, plaques muqueuses. Tréponèmes ++, W. +++, floculation 114.

Du 15 janvier au 8 février, 11 piqûres de biazan.

Tréponèmes disparus en 72 heures, disparition de la roséole en 12 jours.

W. +++, floculation 82 le 29 janvier.

W. +++, floculation 43 le 10 février.

W. +, floculation 5 le 10 mars.

8 piqûres de biazan du 9 mars au 3 avril.

W. négatif, floculation 1 le 10 mai.

Syphilis secondaire chez une femme enceinte.

Observation XXXI (F. 643). — Hem..., 21 mars 1928. Enceinte de 7 mois, chancre il y aurait 3 mois. Grosses plaques muqueuses végétantes. Adénite inguinale. Tréponèmes +++. W. +++, floculation 19.

12 piqûres de bivatol du 21 mars au 26 avril.

Disparition des tréponèmes le 26 mars, des plaques muqueuses le 3 avril.

W. +++ le 3 avril.

W. ++, floculation 1 le 30 avril.

Accouche à Tarnier le 30 avril.

Reçoit du 16 mai au 28 juin 12 piqûres de cardyl.

W. négatif les 9 juin et 6 juillet.

Nouveau-nés hérédo-syphilitiques.

Observation XXXII (personnelle (F. 643 *bis*). — Hem..., né le 30 avril à Tarnier, à terme, poids à la naissance 4 kgr. 250, foie silex, grosse rate, coryza.

Du 15 mai au 14 juillet 1928, 12 piqûres (3 de bivatol et 9 de cardyl) de 0 gr. 01 de Bi métal.

6 piqûres de 0 gr. 01 de Bi métal (cardyl) du 23 août au 22 septembre.

Le 12 mai, poids 4 kgr. 170. 6 kgr. 820 le 10 août et 7 kgr 760 le 20 septembre, rate et foie considérablement diminué de volume, coryza entièrement disparu le 22 septembre.

Observation XXXIII (personnelle) (F. 641 *bis*). — Tou..., né à terme le 6 février 1928. Pemphigus palmo-plantaire, tréponèmes +++, foie gros, dur. Poids le 22 février, 3 kgr. 750.

12 piqûres de 0 gr. 01 Bi-métal (bivatol) du 18 février au 18 avril.

Le pemphigus est entièrement disparu le 1er mars 1928.

L'enfant a pris normalement du poids, état général excellent à sa sortie.

Le 13 juin W. ++, poids 6 kgr. 940. Du 19 juin au 6 août 1928, 12 piqûres de 0 gr. 01 Bi métal (cardyl), le 8 août poids 7 kgr. 600.

Foie toujours un peu gros, rate perceptible.

Hérédo-syphilis.

Observation XXXIV (F. 631). — Let..., 10 novembre 1927. Chancre simple de la fourchette.

Le 14 novembre W. +++, floculation 65. Soignée irrégulièrement au moyen de gardénal et de novarsénobenzol pour crises comitiales apparues à la puberté. Le 10 décembre W. +++, floculation 6.

12 piqûres de bivatol du 19 décembre au 2 février 1928.

Le 7 janvier W. ++.

Le 8 février W.négatif, n'a présenté que deux crises comitiales pendant son traitement alors qu'auparavant elle en avait chaque semaine, en moyenne.

Syphilis tertiaire.

Observation XXXV (A. 2213). — 20 janvier 1928. Bou.., chancre et roséole en 1922, soigné à Bordeaux (sirop de Gibert et Ki). Rien d'anormal par la suite. En novembre 1927, un matin au réveil, s'aperçoit d'hémiplégie droite, traitée par Quinby (9 piqûres).

Actuellement fauche un peu, fatigue rapidement, force diminuée à droite.

Réflexes tendineux exagérés à droite, Babinski (?), bégaye un peu.

W. +++. Floculation 2.

10 piqûres de biazan du 20 janvier au 20 février, va beaucoup mieux, surtout pour le bras.

20 mars, va mieux, traîne un peu la jambe. W. ++. Floculation 2.

10 piqûres de Bi hydrosoluble en mars, avril.

6 juin, amélioré W. ++. Floculation 2.

10 piqûres de biazan du 6 juin au 29 juillet.

2 septembre va mieux, presque normal.

Observation XXXVI (A. 2219). — Rib.., 28 janvier 1928. Lésions cutanées faciales ressemblant à l'impétigo mais suspectes et papuleuses par endroits. W. +++. Floculation 22.

Petit chancre il y a 30 ans, soigné par applications locales.

10 piqûres de biazan du 31 janvier au 9 mars. Lésions presque entièrement cicatrisées à la fin de la série.

Observation XXXVII (A. 2240). Dem.., 21 février 1928, chancre il y a 8 ans soigné par piqûres intraveineuses et pilules. Depuis 2 mois hydarthrose du genou gauche accompagnée de périostite.

W. +++. Floculation 18.

10 piqûres de biazan du 21 février au 16 mars. Cliniquement guéri à la fin de la cure.

Résistance sérologique.

Observation XXXVIII (F. 652). — Laf.., 17 avril 1928, ulcération policycliques de la face externe des 2 jambes d'aspect syphilitique. A peu près sourde. Début des ulcérations il y a 18 mois. 5 enfants dont 2 actuellement en vie, une fausse couche. Pas d'autre signe de syphilis.

W. +++. Floculation 59 le 21 avril 1928.

12 piqûres de bivatol du 20 avril au 28 mai.

W. +++. Floculation 113, le 12 mai 1928. Ulcérations entièrement cicatrisées à la fin de la série.

Observation XXXIX (F. 668). — Gué.., ulcérations polycycliques de la face externe des jambes. W. ++. Floculation 1 le 11 juin 1928.

11 piqûres de cardyl du 13 juin au 22 juillet 1928.

Ulcérations cicatrisées après 8 piqûres.

W. ++. Floculation 3 le 11 juillet.

Observation XL (F. 695). Car.., 27 août 1928. Gomme ulcérée du cubitus droit en relation avec une grosse ostéopériostite de cet os. Aucun antécédent suspect.

W. +++. Floculation 74 le 27 août.

12 piqûres de cardyl du 27 août au 4 octobre 1928.

W .++. Floculation 33 le 20 septembre.

Très améliorée à cette date, l'ulcération était cicatrisée.

CONCLUSIONS

L'étude expérimentale des lipo-bismuths montre que, par leur résorption et leur élimination rapide d'une part, par la constitution *in situ* d'un dépôt métallique d'autre part, par leur rapidité d'action sur l'infection syphilitique et par la persistance des effets obtenus, ces composés forment un moyen terme entre les sels insolubles et les sels solubles du bismuth.

L'épreuve clinique confirme ces données et permet d'étudier la rapidité et la durée utile de leur action. Ils permettent une cicatrisation précoce des accidents de la syphilis à toutes ses périodes et une stérilisation si complète, qu'après une cure de 12 injections, certains malades n'ont présenté aucun accident et ont pu conserver un Wassermann négatif pendant quatre ans. En outre ces composés sont doués d'une efficacité remarquable sur les réactions sérologiques qu'ils influencent précocement, d'une manière durable et cela d'autant mieux que l'infection est plus récente.

Leur action est donc notablement supérieure à celle des préparations bismuthiques insolubles, bien

moins maniables et actives. Elle se rapproche nettement de celle de certains bismuths hydrosolubles.

Ils leur semblent de beaucoup supérieurs par leur action plus profonde et plus constante sur les réactions sanguines. De plus l'absence jusqu'ici constatée de « résistance » envers ces composés, comme leur non toxicité s'ils sont utilisés avec méthode, permet de les appliquer à tous les malades et en particulier aux nouveau-nés hérédo-syphilitiques qui les tolèrent d'une façon remarquable.

Leur action précoce et persistante s'explique par son mécanisme mis en lumière par les expériences de M. Levaditi. Il semble bien que la résorption rapide d'une petite quantité du produit, suivie d'une phase de dissociation plus lente, permet le *potentiel bismuthique optimum*, condition essentielle de leur activité thérapeutique à la fois rapide et profonde.

Vu: le Président de la thèse,
P. CARNOT.

Vu, pour le Doyen,
l'Assesseur :
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Balzer. — C. R. Soc. Biologie, juillet 1889, t. 41, p. 537.

Sauton et Robert. — Ann. I. Pasteur, 1916, t. 30, p. 261.

Sazerac et Levaditi. — C. R. Acad. Sc., 1921, t. [illegible], p. 1391.

Fournier (L.) et Guénot. — Ann. I. Pasteur, 1926, t. 36, p. 14.

Sazerac et Levaditi. — C. R. Soc. Biologie, 1922, t. 86, p. 817.

Mulzer. — Dermatol. Zeit., 1925, t. 45.

Plaut. — Munch. med. Woch., 1925, n° 42, p. 1786.

Heuck. — Munch. med. Woch., 1925, n° 42, p. 1788.

Dahmen. — Munch. med. Woch, 1925, n° 37, p. 1548.

Jirmann. — Casopis Lekaruw Ceskysch, 1926, n° 14, p. 565.

Bauer. — Wien. Klin. Woch., 1926, n° 4, p. 104.

Lewitt. — Med. Klin., 1916, n° 3, p. 105.

Müller et Kollenberger. — Munch. Med. Woch, 1927, n° 35, p. 1491.

Grümmach. — Munch. Med. Woch., 1926, n° 19.

Levaditi, Sanchis Bayarri, Schoen et Manin. — Bull. Soc. Dermatol. et Syphil., 12 juillet 1928.

Levaditi, Sanchis Bayarri, Schoen et Manin. — Ann. Pasteur 1928, t. XLII, p. 105.

Manteufel et Beger. — Deut. med. Woch., 1924, n° 9, p. 269.

Mutermilch et Nicolau. — C. R. Soc. Biol., 1925, t. 93, p. 1497.

Navarro et Martin. — Acta dermato-sifiligraficas, déc. 1926.

Levaditi et Nicolau. — Ann. Pasteur, 1924, t. XXXVIII, p. 179.

Truffi et Ossola. — Socieda med. Pavese, 1909, 7 mai.

Truffi. — Pathologica, n° 110, p. 1913.

Brown et Pearce. — Journ. of. exper. méd. 1921, t. 34, p. 185 ; 1922, t. 35, p. 39.

— Amer. Journ. of syphilis, 1921, t. 5, p. 1.

Kolle et Evers. — Deut. med. Woch., 1926, n° 14, p. 537.

Girard et Fourneau. — C. R. Acad. Sc., 1925, t. 181, p. 610.

Levaditi, Nicolau, Schoen, Girard et Manin. — Ann. Pasteur, 1926, t. 40, p. 541.

Levaditi, Sanchis Bayarri, Schoen et Manin. — Ann. Pasteur 1928, décembre.

Levaditi. — La Presse Médicale, n° 59, 26 juillet 1922.

Fournier (L.) et Guénot. — C. R. Soc. Biologie, 1922, t. 86, p. 908.

Sézary et Heitz. — Soc. Méd. des Hôp., 18 mai 1928.

Fournier (L.), Guénot, Schwartz et Yovanovitch. — Bull. Soc. Fr. Derm., juillet 1928.

Levaditi (C.). — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. Masson, édit.

Cabouat (Mme). — Le bismuth dans le traitement de la syphilis héréditaire, 1922. Th. de Paris. La Vie universitaire.

Fournier (L.) et Guénot. — Soc. Fr. Derm. et Syph., 1923, t. 29, p. 14.

35. — Imp. de la Faculté de Méd. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 12-28